

3.2003



L Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A
LÄKEMEDELINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND



Pääkirjoitus

Hannes Wahlroos **3** Yllättävä lääkkeiden saatavuusongelma

Maija Haanpää **4** Neuropaattisen kivun lääkehoito

Uutta lääkkeitä

Erkka Syvälahti **8** Essitalopraami

Pirkko Paakkari **11** Vardenafiili

Haittavaikutuksista

Marja-Leena Nurminen | Jyrki Vanakoski |

Leena Sommarberg | Erkki Palva **12** Lääkkeiden haittavaikutusseurantaa 30 vuotta
16 Telitromysiinin käyttöön varotoimia myasthenia gravis
-potilailla
16 Repaglinidin ja gemfibrotsiilin yhteiskäyttö vasta-aiheista
16 Hormonikorvaushoito ja dementian riski

Katja Lindgren-Äimänen **17** Haastattelu: EU:sta ja lääkeinformaatiosta aihe väitökselle

Ulla Närhi **18** Luokitteluasiaa
19 Rohtovirmajuurivalmisteiden luokittelusta

Rohdosvalmisteista

Anna-Liisa Enkovaara **20** Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*)

Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista

Harri Sievänen **23** Ilmoitetut vaaratilanteet vuonna 2002

Hely Reinikka-Railo | Kirsti Kotaniemi **27** Uusia määräyksiä ja suosituksia rintaimplanteista
EU:n alueella

Robin Lindén **29** Suun terveydenhuollon hygieniaopas ajanmukaistettu

Ex tempore
30 Kirja-arvostelu: Kliininen farmakologia ja lääkehoito
31 Luettelo vaihtokelpoisista lääkevalmisteista vahvistettu
31 Täydennetty malli apteekkisopimuksesta



Hannes Wahlroos
YLIJOHTAJA, PROFESSORI
Lääkelaitos

Yllättävä lääkkeiden saatavuusongelma

Kukaan ei olisi uskonut Suomen EU-jäsenyyden kynnyksellä kahdeksan ja puoli vuotta sitten, että yksi jäsenyyden seurauksena lääkealalla tulisi olemaan lääkkeiden saatavuusongelma. Niin on kuitenkin käynyt.

Lääkkeitä hyväksytään markkinoille entistä nopeammin ja tehokkaammin toimivissa myyntilupamenettelyissä. Lääkkeet eivät tule kuitenkaan välttämättä apteekin hyllylle ja potilaiden saataville. Tästä kärsivät luonnollisesti potilaat ja koko terveydenhuolto, mutta se merkitsee myös asiantuntijavarojen tuhlausta ja hallinnollista tyhjääkäyntiä.

Vielä vuonna 1993 kaikki myyntiluvalliset lääkevalmisteet olivat käytännöllisesti katsoen myös markkinoilla saatavilla. Tuolloin lääkelaki edellytti, että lääkevalmiste oli tuotava kauppaan vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Jos näin ei tapahtunut, lupa raukesi. Lääkevalmisteen hinta oli neuvoteltu kohtuulliseksi jo myyntilupaa myönnettäessä.

Toukokuun 2003 tilanteen mukaan Suomessa oli voimassa noin 4 700 kansallisesti myönnettyä myyntilupaa. Näistä lääkevalmisteista vain 77 % oli tuotu Suomessa markkinoille. EU:n keskitetysti myöntämiä myyntilupia on vuodesta 1995 lukien myönnetty noin 700, mutta niistä Suomessa on saatavilla vieläkin pienempi osa; noin 40 %. Erikoista on sekin, että lääkeyritykset käyttävät Suomen Lääkelaitosta entistä enemmän ensimmäisenä myyntiluvan myöntävänä nk. viitemaana, mutta näistäkään lääkevalmisteista (noin 260 myyntilupaa, suurin osa rinnakkaisvalmisteita) ei täällä ole tuotu kauppaan kuin vain viidennes.

Saatavuusongelma koskee kaikenlaisia lääkkeitä. Esi-merkkeinä voidaan mainita vaikkapa vuonna 1998

myyntiluvan saanut verenpainelääke (irbesartaani + hydroklooritiatsidi), vuonna 1999 myyntiluvan saanut rytmihäiriölääke (dofetilidi) ja vuonna 2001 myyntiluvan saanut sääriluumurtumien hoidossa käytettävä implantti (rhBMP-2) sekä suuri joukko rinnakkaisvalmisteita. Oltakoon "ei oo" -listan lääkkeiden lääketeollisesta arvosta mitä mieltä hyvänsä, ei vallitsevaa tilannetta pidä hyväksyä. Mitä mieltä on ylläpitää hallinnollisesti raskaita, asiantuntemukseltaan korkeatasoisia ja tehokkaita ennakkovalvontajärjestelmiä, jos lääkevalmisteet eivät tule tosiasiallisesti käyttöön?

Syntyneeseen tilanteeseen on varmaan monia syitä. Ne voivat liittyä Suomen pieniin markkinoihin ja siitä seuraaviin kannattavuusarvioihin. Kauppaan tuonti edellyttää nimittäin asianmukaisia suomen- ja ruotsinkielisiä pakkauksia ja pakkausselosteita. Toisaalta taustalla voi olla – ainakin lääketeollisuuden käsityksen mukaan – ongelmia hintaneuvotteluissa lääkekorvausjärjestelmään ja erityiskorvattavaksi pääsulle. Ongelmaa vaikeuttaa se, että lääkkeiden kauppaan tuonnille ei ole riittäviä velvoitteita. Nykyiset lääkelain "toivomuspykälät" eivät näytä riittävän. EU:n lääkelainsäädännön uudistuspaketissa on tosin ehdotettu velvoitetta kauppaan tuonnille, mutta lievemässä muodossa kuin aiemmin Suomessa.

Viranomaisilla ei ole riittäviä keinoja lääkkeiden kauppaan tuonnin tehostamiseksi. Ongelman syyt tulisi joka tapauksessa selvittää. Suomalaisilla oikeus olettaa, että EU:ssa hyväksytyt lääkeinnovaatiot tai Lääkelaitoksessa hyväksytyt rinnakkaisvalmisteet ovat täälläkin normaalisti saatavilla.



Maija Haanpää

LT, NEUROLOGI

Kipuklinikka, Meilahden sairaala ja neurokirurgian klinikka, Töölön sairaala, HUS

Neuropaattisen kivun lääkehoito

Neuropaattista kipua eli hermovauriokipua on pidetty perinteisesti vaikeahoitoisena. Tarjolla on kuitenkin useita lääkkeitä, jotka on osoitettu tehokkaiksi kontrolloiduissa tutkimuksissa. Paras lääkitys kullekin potilaalle löytyy yksilöllisten hoitokokeilujen avulla. Trisyklisiä masennuslääkkeitä, karbamatsepiinia, gabapentiinia ja tramadolia voi kokeilla perusterveydenhuollossa. Ongelmallisissa tilanteissa kannattaa harkita potilaan lähettämistä hoitoarvioon kipupoliklinikalle.

Määritelmä, esiintyvyys ja diagnoosi

Kansainvälisen kivuntutkimusjärjestön IASP:n (*International Association for the Study of Pain*) määritelmän mukaan neuropaattinen kipu eli hermovauriokipu on kiputila, jonka syynä on vaurio tai toimintahäiriö kipua välittävässä hermojärjestelmässä (1). Neurogeenisen kivun termiä on käytetty silloin, jos toimintahäiriö on palautuva erotukseksi pysyvään poikkeavuuteen viittaavasta neuropaattisesta kiputilasta. Vauriopaikan mukaan neuropaattiset kiputilat jaetaan sentraaliin eli keskushermostoperäisiin (esim. aivoverenkiertohäiriöiden jälkeinen kiputila), perifeerisiin eli ääreishermostoperäisiin (esim. diabeettinen neuropatia, hermovamman jälkeiset kivut) tai näiden yhdistelmiin (esim. vyöruusun jälkisärky).

Tarkkoja esiintyvyyshilukuj Suometst ei ole käytettävissä. On arvioitu, että Britanniassa noin prosentti väestöstä kärsii neuropaattisesta kiputilasta eli kyseessä on melko yleinen vaiva, jonka hoitomahdollisuuksia lääkäri joutuu pohtimaan. Noin 8 %:lla aivoinfarktin sairastaneista, 28 %:lla MS-potilaita ja vähintään puolella selkäydinvammapotilaista on neuropaattisia kipuja. Suomalaisen tutkimuksen

mukaan 8 %:lla aikuistyyppin diabeetsta sairastavista oli diagnoosihetkellä perifeerinen polyneuropatia, jonka tavallisimpia oireita ovat kivun ohella puutuminen ja tunnottomuus (2). Ääreishermovamman saaneista potilaista noin 5 %:lle kehittyy hermovauriokipu. Eläinkokeet viittaavat siihen, että alttius neuropaattisen kiputilan kehittymisen ääreishermovaurion jälkeen on perintökijöiden määräämä.

Neuropaattisen kivun diagnoosi perustuu kivun ja tuntoaistin poikkeavaan toimintaan viittaavien statuslöydösten neuroanatomisesti loogiseen sijaintiin (esim. hermohaaran tai hermojuuren hermotusalue) sekä vaurion syyn tunnistamiseen. Oireita voivat olla jatkuva kipu, sähköiskumaiset tuikkauskivut, allodynia eli normaalisti kivuttoman ärsyksen muuntuminen kivuksi sekä erilaiset poikkeavat tuntemukset, kuten parestesiat ja dysestesiat. Tuntoaisti voi olla herkistynyt tai heikentynyt aistilaadusta riippuen. Mikäli diagnoosi on ilmeinen (esim. vyöruusun jälkisärky), ei hyvän anamneesin ja statustutkimuksen lisäksi tarvita lisätutkimuksia, mutta taudista riippuen voi olla aiheellista käyttää kuvantamis-, laboratorio- ja neurofysiologisia tutkimuksia oireiden syyn ja samalla syynmukaisen hoidon mahdollisuuksien selvit-

tämiseksi. Neuropaattisessa kivussa on vain harvoin mahdollista vaikuttaa enää syynmukaisesti, vaan hoito on oireenmukaista. Kroonisen kipupotilaan tutkimisesta on ohjeet kotimaisessa oppikirjassa (3).

Neuropaattisen kivun mekanismeja ei ole vielä tyhjentävästi selvitetty. Hermoston plastisiteetti eli kyky toiminnallisiin ja rakenteellisiin muutoksiin erilaisten tautiprosessien yhteydessä on avainasemassa neuropaattisen kiputilan kehittymisessä.

Perifeerisissä neuropaattisissa kiputiloissa on todettu lisääntynyttä impulssinmuodostusta kipuhermopäätteissä, aksoneissa ja sensorisissa ganglioissa. Tämä johtuu ainakin osittain hermon solukalvon natriumkanavien määrän lisääntymisestä. Toinen perusilmiö neuropaattisessa kivussa on sentraalisten inhibitoristen mekanismien suhteellinen heikkous. Keskushermoston tasolla tapahtuu myös herkistymistä, jossa NMDA-reseptorien aktivaatiolla on keskeinen asema. Neuropaattisen kivun hoidossa käytettävillä lääkkeillä on useita eri vaikutustapoja, jotka ovat loogisia patofysiologisten mekanismien kannalta (taulukko 1). Ihanteellista olisi, että kullekin potilaalle voitaisiin hoito valita yksilöllisesti patofysiologisten mekanismien mukaan, mutta tämä ei ole ainakaan vielä mahdollista.

Hoidon valinta perustuu siis eri lääkkeiden systemaattiseen kokeilemiseen.

Neuropaattisen kivun lääkehoito

Joillakin potilailla oireet voivat olla niin lieviä, että heille riittää diagnoosi ja selostus oireiden mekanismeista ja kivun olemuksesta. Neuropaattisella kivulla ei ole varoitustehävää, vaan kyse on tuntoradan vioittumisen seurauksena tulleesta riesasta. Oireiden pahentuminen erilaisten ärsykkeiden seurauksena ei ole merkki lisävauriosta. Potilasta kannustetaan välttämään hankalimpia oireiden pahentajia ja etsimään vaihtoehtoisia toimintatapoja; tavoitteena on aktiivisuus ja hyvä elämänlaatu oireista huolimatta. Mikäli kipu häiritsee potilaan arkea, on perusteltua kokeilla lääkehoitoa. Meta-analyysissä, jossa verrattiin neuropaattisen kivun lääketutkimuksissa olleiden potilaiden arvioita kivunlievityksestä ja ilmoituksia kivun voimakkuudesta todettiin, että 30 %:n lievitys kivussa tai vähintään kahden numeron kevennys kivun voimakkuudessa 0-10 asteikolla merkitsi hyvää kivunlievitystä (4). Vähintään 50 %:n lievitys kivussa eli kriteeri, jota käytetään NNT- (number needed to treat) laskelmissa merkitsi erittäin hyvää kivunlievitystä (4, 5).

Lääkevalintaan vaikuttavat potilaan aiemmat kokemukset tarjolla olevista lääkkeistä, muut sairaudet ja niiden lääkitys, motivaatio kokeilla ehdotettua lääkettä sekä lääkkeen hinta. Myös oirekuvalla on merkitystä lääkkeiden kokeilujärjestykseen. Mikäli hankalin oire on sähköiskumainen tuikkauskipu, ensi linjan vaihtoehto on karbamatsepiini. Kun taas iäkkäällä monisairaalla potilaalla riesana on vyöruusun jälkeinen ihon kosketusherkkyys, on perusteltua kokeilla ensimmäisenä lidokaiinivoidetta. Hoitokokeilun alussa potilaalle kerrotaan lääkkeen annostus, lääkkeestä odotettu hyöty ja sen ilmaantumisnopeus, mahdolliset haittaoireet sekä yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa. Lääkekohtaisia annossuosituksia on esitetty taulukossa 2. Mikäli testatun lääkkeen teho ei annostitrauksen jälkeen ole potilaan arvion mu-

Taulukko 1. Neuropaattisen kivun hoidossa käytettävien lääkkeiden vaikutusmekanismeja

<i>trisykliset masennuslääkkeet</i>	<i>serotoniini- ja noradrenaliinivaikutus</i>
<i>karbamatsepiini</i>	<i>natriumkanavasalpaus</i>
<i>okskarbatsepiini</i>	<i>natriumkanavasalpaus</i>
<i>tramadoli</i>	<i>serotoniini- ja noradrenaliinivaikutus, μ-opioidiagonismi</i>
<i>gabapentiini</i>	<i>kalsiumkanavasalpaus</i>
<i>lamotrigiini</i>	<i>natriumkanavasalpaus, glutamaatin vapautumisen esto</i>
<i>oksikodoni</i>	<i>μ-opioidiagonismi</i>
<i>paikallinen lidokaiini</i>	<i>natriumkanavasalpaus hermopäätteessä</i>

kaan riittävä, puretaan ensimmäinen lääke ja kokeillaan tilalle toista. Monoterapiakokeilujen jälkeen voidaan tarvittaessa yhdistää eri mekanismein vaikuttavia lääkkeitä. Monimutkaista polyfarmasiaa tulee kuitenkin välttää.

Trisykliset masennuslääkkeet

Trisykliset masennuslääkkeet ovat neuropaattisen kivun hoidon kulmakivi. Teho on osoitettu sekä sentraalisissa että perifeerisissä neuropaattisissa kiputiloissa (5). Merkittäviä tehoeroja eri valmisteiden välillä ei ole todettu, mutta nortriptyliini on paremmin siedetty kuin amitriptyliini (6). Kivunlievitys on mielialavaikutuksesta riippumaton, ja se alkaa nopeammin ja pienemmillä annoksilla. Ensimmäisenä toivottuna vaikutuksena saadaan usein rikkonaisen yönunen eheytyminen. Kokonaisyöty on arvioitavissa, kun lääkettä on käytetty muutama viikko samalla annoksella. Koska trisyklisten depressiolääkkeiden metaboliassa on suuria yksilöiden välisiä vaihteluita, suositellaan pitoisuusmäärittäystä, mikäli potilas saa haittavaikutuksia jo matalilla annoksilla tai mikäli vastetta ei saada edes 150 mg:n vuorokausiannoksella. Pitoisuutta seuraten annosta voidaan tarvittaessa titrata suuremmaksi, jos potilas sietää lääkkeen hyvin. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat väsymys, suun kuivuminen, ummetus, virtsaamisvaikeudet ja ortostaattinen hypotonia. Myös painonnousua, seksuaalitoi-

mintojen häiriöitä ja rytmihäiriöitä saattaa esiintyä. Verenkuva muutokset ovat harvinaisia komplikaatioita. Väsymyksen välttämiseksi lääke tulee ottaa illalla hyvissä ajoin ennen nukkumaan menoa. Suun kuivumista voidaan lievittää syljeneritystä lisäävillä paikallisvalmisteilla, ja ummetusta suolen sisällön massaa lisäävillä laksatiiveilla. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka sairastavat ahdaskulmaglaukoomaa, eturauhasen liikakasvua tai sydänsairautta.

Epilepsialääkkeet

Karbamatsepiini on trigeminusneuralgian hoidon peruslääke, joka auttaa n. 70 %:lle potilaista. Se on todettu tehokkaaksi myös muissa neuropaattisissa kivuissa (5). Annostus toteutetaan samalla tavoin kuin epilepsiassa, ja tarvittaessa voidaan määrittää seerumin lääkepitoisuus. Etenkin hoidon alussa on seurattava verenkuva ja maksa-arvoja. Tavallisia haittavaikutuksia ovat väsymys, huimaus ja hyponatremia. Maksaentsyymien induktioon perustuvat yhteisvaikutukset monien lääkkeiden, mm. yhdistelmäehkäisytablettien kanssa pitää muistaa. Karbamatsepiini ja okskarbatsepiini ovat yhtä tehokkaita trigeminusneuralgian hoidossa (7). Okskarbatsepiini on paremmin siedetty kuin karbamatsepiini, mutta hoidon alussa on hyvä seurata seerumin natriumtasoa hyponatremian mahdollisuuden vuoksi.

Gabapentiini on osoitettu tehokkaaksi diabeettisen neuropatian aiheuttamassa kivussa, vyöruusun jälkisarjyssä ja aavesarjyssä (8-11). Gabapentiinilla on saturoituva imeytyminen, eikä sillä ole farmakokineettisiä interaktioita muiden lääkkeiden kanssa, koska se ei metaboloitu maksassa vaan erittyy täysin munuaisten kautta. Turvallisuutensa ja tehonsa vuoksi gabapentiinia pidetään trisyklisen lääkkeiden ohella ensi linjan lääkkeenä edellä mainituissa neuropaattisissa kiputiloissa. Gabapentiinia otetaan 3:sti vuorokaudessa, ja tavoiteannos kivun hoidossa on 900–3600 mg/vrk. Hoidon teho on arvioitavissa muutamassa päivässä tavoiteannoksen saavuttamisesta. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat huimaus, väsymys ja turvotus.

Lamotrigiinin tehosta on näyttö sekä sentraalisissa että perifeerisissä neuropaattisissa kiputiloissa (12-16). Ihottuman välttämiseksi annosta nostetaan erittäin hitaasti. Laboratorioseurantaa ei tarvita, ja keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia on vähemmän kuin perinteisillä epilepsialääkkeillä. Annostitrauksen hitauden vuoksi lamotrigiinin käyttö on rajoittunut niihin tapauksiin,

joissa helpommin annostettavilla lääkkeillä ei ole saatu riittävää apua.

Opioidit

Tramadoli vaikuttaa sekä opioidireseptorien että serotoniini- ja noradrenaliinijärjestelmien välityksellä. Heikkoihin opioideihin luokiteltava tramadoli aiheuttaa riippuvuutta ja toleranssia selvästi vähemmän kuin vahvat opioidit. Sen teho on osoitettu polyneuropatiakivussa ja vyöruusun jälkisarjyssä (17-19). Markkinoilla on kolmesti vuorokaudessa otettava kapseli ja tabletti sekä kerran tai kahdesti vuorokaudessa otettavat depotvalmisteet. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, huimaus, väsymys ja päänsärky. Tramadolien käytettäessä on syytä muistaa yhteisvaikutukset masennuslääkkeiden kanssa; serotoniinireyhtymä ja pitoisuuksien nousu plasmassa ovat mahdollisia (20).

Aiemmin puhtaita opioideja on pidetty tehottomina neuropaattisessa kivussa, mutta sittemmin on todettu, että osa neuropaattista kipua potevista potilaista hyötyy niistä. Pitkävaikutteinen suun kautta annettu oksikodoni on todettu tehok-

kaaksi sekä vyöruusun jälkisarjyssä (21) että diabeettisessa neuropatiakivussa (22). Tutkimuksissa käytettiin melko matalia annoksia, 20–80 mg/vrk. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat väsymys, ummetus ja kutina. Vahvojen opioidien asema on edelleen vakiintumaton neuropaattisen kivun hoidossa, koska vain osa potilaista hyötyy näistä lääkkeistä ja koska vahvat opioidit voivat aiheuttaa riippuvuutta. Vahvojen opioidien aloitus muihin kuin syöpäkipuihin on pääsääntöisesti erikoispoliklinikoiden vastuulla. Hoidon aloittaminen edellyttää potilaan tuntemista, perusteellista informaatiota opioidien vaikutuksista ja hoidon toteutuksesta sekä oikeaa potilasvalintaa. Annosta titrataan hitaasti ylöspäin vastetta ja mahdollisia haittavaikutuksia seuraten. Suolen sisältöä lisäävä ummetuslääke on hyvä aloittaa jo opioidien aloitusvaiheessa. Mikäli opioidi ei anna merkittävää kivunlievitystä, lääke puretaan pois hitaasti annosta pienentäen.

Paikallinen lidokaiini

Ulkoisesti käytettävästä lidokaiinista on todettu tehokkaaksi sekä geelinä

Taulukko 2. Annostus neuropaattisessa kivussa

Lääke	Aloitus	Annostitus	Korkein suositeltu vrk-annos*
Trisykliset masennuslääkkeet	10–25 mg illalla	10–25 mg portain 3–7 pv:n välein	150 mg tai pitoisuuden mukaan
Karbamatsepiini (depotvalmiste)	100 mg x 2	100 mg portain 3–7 pv:n välein	pitoisuuden mukaan
Gabapentiini	300 mg illalla	300–900 mg portain 1–3 pv:n välein, lääke otetaan 3:sti/vrk	3600 mg*
Lamotrigiini	25 mg x 1	25–50 mg portain 1–2 viikon välein, lääke otetaan 2:sti/vrk	400 mg*
Tramadoli	50 mg x 1	50 mg portain 1–3 pv:n välein, lääke otetaan 3:sti/vrk, depotvalmiste 2:sti/vrk	400 mg
Oksikodoni	10 mg x 2	10 mg portain 1–3 pv:n välein, lääke otetaan 2:sti/vrk	80 mg*

* ilmoitettu neuropaattisen kivun tutkimuksissa käytetty korkein annos

että laastarina vyöruusun jälkisäryssä, mikäli potilaalla on dynaaminen mekaaninen allodynia eli ihon kevyesti on kivulias (23, 24). Vaikutus perustuu yliaktiivisten hermopäätteiden toiminnan rauhoittamiseen. Suomessa lidokaiinivoide ja -laastari ovat erityislupavalmisteita. Voidetta käytetään 3:sti päivässä kosketusherkälle iholle. Käyttämällä laastaria 12 tuntia/vrk saadaan ympäri vuorokauden kestävä vaikutus. Laastari on erittäin kallis, eikä Kelan maksukatto helpota kustannuksia erityislupavalmisteita käytettäessä.

Lopuksi

Vaikka neuropaattisen kivun lääkehoitoon on saatu viime vuosina uusia käyttökelpoisia lääkkeitä, ei kipuja saada edelleenkaan kohtuullisesti hallintaan läheskään kaikilla potilailla. Tällöin selkäytimen takajuostestimulaatio saattaa tulla kysymykseen, mikäli kyseessä on periferinen neuropaattinen kipu. Tutkimus tällä alalla on vilkasta, ja lähivuosina markkinoille on odotettavissa uusia lääkkeitä. Kun tieto neuropaattisen kivun mekanismeista tarkentuu, on mahdollista kehittää uusiin vaikutusmekanismeihin perustuvia lääkkeitä.

Käytännön työssä on hyvä muistaa, että lääkärin tuki on potilaalle erityisen tärkeää silloin, kun läkehoidon apu jää vaatimattomaksi. Mikäli saadaan hyvä hoitovaste, harvajaksoiset käynnit potilaan tilanteen arvioimiseksi ja reseptien uusimiseksi ovat paikallaan kuten minkä tahansa kroonisen sairauden hoidossa.

Kirjallisuus

- Merskey H. ja Bogduk N. (toim). Task force on taxonomy of the International Association for the Study of Pain: Classification of chronic pain. Description of pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press, Seattle, 1994.
- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
- Haanpää M, Järvinen V. Kroonisen kipupotilaan tutkiminen. *Anestesiaopas*, ss. 416-421. Toim. P Rosenberg ym., Duodecim 2002.
- Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Weth JL, Poole MR. Clinical importance of change in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-58.
- McQuay H, Moore A (toim). An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press, Oxford 1998.
- Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998;51:1166-71.
- Beydoun A, D'SoUza J. Double-blind comparative trial of oxcarbazepine versus carbamazepine in new-onset trigeminal neuralgia. Abstracts of the 10th World Congress on Pain, s. 309. IASP Press 2002.
- Backonja M, Beydoun K, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofolo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:1831-36.
- Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *JAMA* 1998;280:1837-42.
- Rice ASC, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94:215-24.
- Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:481-6
- Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ ym. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73:223-230.
- Simpson DM, Olney R, McArthur JC ym. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000;54:2115-2119.
- Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;56:505-9.
- Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H ym. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56:184-190.
- Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96:375-83.
- Harati Y, Gooch C, Swenson M ym. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the painful diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-1846.
- Sindrup SH, Andersen G, Madsen C ym. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
- Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003, painossa.
- Raaska K, Kalso E. Tramadol in yhteisvaikutukset masennuslääkkeiden kanssa. *TABU* 2001(2):9-13.
- Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.
- Watson CPN, Moulin D, Gordeon A, Eisenhoffer J, Quigley P, Harsanyi Z, Drake A. Controlled release oxycodone in painful diabetic neuropathy. Abstracts of the 10th World Congress on Pain, s. 429. IASP Press 2002.
- Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1995; 37:246-253.
- Rowbotham MC, Davies PS, Verheul C ym. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996;65:39-44.

Essitalopraami

Ciprallex 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg tabletit, H. Lundbeck A/S, Tanska

Yleistä depressiolääkkeiden enantiomeereistä

Depressiolääkkeiden eroista eri reseptorijärjestelmien, mikrosomaalisen sytokromi P450-järjestelmän metabolian ja lääkeinteraktioiden kannalta on keskusteltu paljon viime aikoina. Depressiolääkkeillä onkin monenlaisia vaikutuksia elimistön kiraalisiin reseptori- ja entsyymijärjestelmiin (1). Taulukossa 1 on kuvattu eräiden masennuslääkkeiden stereokemiallinen laatu. Lisäksi monien depressiolääkkeiden, mm. amitriptyliinin ja eräiden SSRI-lääkkeiden metaboliitit ovat kanta-aineen lisäksi raseemisia seoksia. Eri enantiomeerien spesifisten ominaisuuksien lisääntyvä tuntemus tekee yksilöllisten lääkevaikutusten ja interaktioiden ennustamisen ja tulkinnan aikaisempaa luotettavammaksi, joskin työlääksi.

Useiden psyykenlääkkeiden metaboliassa keskeisen CYP2D6-isoentsyymien biologiseen aktiivisuuteen vaikuttavat sekä geneettiset tekijät että lääkeaineinteraktiot. Yksilöllisestä genotyypistä riippuvaisia CYP2D6-geenejä on todettu 0–13 kappaletta, ja suomalaisesta väestöstä noin 7 % on käytännössä tämän entsyymien syhteen ns. hitaita metaboloijia ja 1 % supernopeita.

Esimerkiksi venlafaksiinin metabolia riippuu annoksesta. Kun lääkepitoisuudet ovat pieniä, S-enantiomeeri metaboloituu suhteessa enemmän CYP2D6-isoentyymien kautta kuin R-enantiomeeri, mutta suurina pitoisuuksina tilanne on päinvastainen.

S-mirtatsapiini metaboloituu selektiivisesti CYP2D6-isoentsyymien

avulla. Lisäksi mianseriinin ja sen kemiallisen lähisukulaisen, mirtatsapiinin S-enantiomeeri on aktiivinen sitoutumis- ja eläinkokeissa, ja sen pitoisuudet plasmassa ovat suurempia kuin R-enantiomeerin. Toisaalta R-enantiomeeri salpaa tehokkaammin serotoniinin 5-HT₃-reseptoria, mikä voi vähentää serotoniinireseptorien aktivaatioon liittyvää pahoinvointia. Tässä mielessä nyt käytössä olevien mianseriini- ja mirtatsapiini-valmisteiden raseemisuus ja R-enantiomeerin mukanaolo on perusteltavissa. Yksittäisten enantiomeerien eristäminen ei toisaalta poistane mianseriinin ja mirtatsapiinin väsyttävää ja ruokahalua lisäävää vaikutusta, koska sekä S- että R-enantiomeerit salpaavat histamiinin H₁-reseptoria.

SSRI-lääkkeisiin kuuluvan fluoksetiinin hoitovaikutuksia välittävät S-fluoksetiini ja sen päämetaboliitti S-norfluoksetiini sekä R-fluoksetiini, jotka kaikki estävät tehokkaasti serotoniinin takaisinottoa presynaptiseen hermosoluun. S-enantiomeeri ja sen metaboliitti estävät toisaalta CYP2D6-entsyymia 5–7 kertaa enemmän kuin R-enantiomeeri. Lisäksi R-enantiomeeri metaboloituu maksassa pitkävaikutteisista S-muotoa nopeammin. Puhdas R-isoomeeri on siten teoriassa parempi antidepressiivi kuin käytössä oleva raseeminen seos sekä lyhyemmän vaikutusaikansa että vähäisempien interaktioidensa takia. Fluoksetiinin farmakologiset ja toksikologiset ominaisuudet ovat kuitenkin monimutkaisia, eikä fluoksetiinin R-isoomeeri liene käytännössä olennaisesti parempi lääkeaine kuin S-enantiomeeri.

Taulukko 1. Eräiden depressiolääkkeiden stereokemiallinen laatu

<i>Essitalopraami</i>	<i>enantiomeeri</i>
<i>Sitalopraami</i>	<i>rasemaatti</i>
<i>Fluoksetiini</i>	<i>rasemaatti</i>
<i>Paroksetiini</i>	<i>enantiomeeri*</i>
<i>Sertraliini</i>	<i>enantiomeeri*</i>
<i>Trimipramiini</i>	<i>rasemaatti</i>
<i>Mianseriini</i>	<i>rasemaatti</i>
<i>Mirtatsapiini</i>	<i>rasemaatti</i>
<i>Venlafaksiini</i>	<i>rasemaatti</i>
<i>Milnasipraani</i>	<i>rasemaatti</i>
<i>Reboksetiini</i>	<i>rasemaatti**</i>

* ei edeltävää raseemaattia

** neljä stereoisomeeriä, joista kaksi mukana markkinoilla olevassa lääkkeessä

Sitalopraamin stereokemiallinen profiili on fluoksetiinia selväpiirteisempi (2). Raseemisen sitalopraamin S-enantiomeeri on noin 30 kertaa tehokkaampi ja myös selektiivisempi serotoniinin takaisinoton estäjä kuin sitalopraamin R-enantiomeeri. Stereoselektiivisyys säilyy S-enantiomeerin päämetaboliitissa (S-demetiylisitalopraami), joka on sinänsä kanta-ainetta heikompi takaisinoton estäjä. Lisäksi S-enantiomeeri metaboloituu suhteessa vähemmän CYP2D6-isoentsyymien avulla kuin inaktiivi R-enantiomeeri. Näin on hyvät perusteet kehittää S-sitalopraami kliiniseen käyttöön ja saada samalla uutta tietoa stereoselektiivisistä reseptoritapahtumista ja depressiolääkkeiden klinisistä vaikutusmekanismeista.

Lääkevaikutuksissa keskeiset rakenteet (reseptorit, kuljetusproteiinit, entsyymit, ionikanavat) ovat molekyyleinä kiraalisia eli niissä on ns. asymmetriakeskuksia. Samoin monet sekä luonnon omat että synteettiset lääkeaineet ovat kiraalisia ja esiintyvät stereoisomeereinä (enantiomeereinä ja diastereomeereinä). Stereoisomeereistä enantiomeerit (peilikuvaisomeerit) ovat erikoisia, sillä enantiomeerien molekyyllipaino, liukoisuus ym. ominaisuudet ovat identtisiä, mutta biologiset vaikutukset saattavat olla hyvinkin erilaisia. Hajureseptoreita voi käyttää esimerkkeinä: aromaattinen karvoniyhdiste on raseeminen seos, jonka R-enantiomeeri aistitaan piparmintun ja S-enantiomeeri kuminan tuoksuna. Sitruhedelmien R-limoneeni puolestaan tuoksu appelsiinille, mutta S-muoto sitruunalle.

Farmakologisesti aktiivinen rasemaatti sisältää yleensä yhtä paljon lääkeaineen kumpaakin enantiomeeria, toisin sanoen kaksi vaikuttavaa yhdistettä: eutomeerissa on aineen halutut ominaisuudet, mutta distomeeri on vaikutukseltaan heikompi tai täysin inaktiivi tai se voi aiheuttaa odottamattomia vaikutuksia. Farmakologisesti tilanne on usein monimutkainen, ja yksittäisiin enantiomeereihin voi liittyä sekä toivottuja että haitallisia vaikutuksia (3). Talidomidi on tunnettu esimerkki distomeerin toksisuudesta, samoin prilokaiini, jonka toinen isomeeri metaboloituu o-toluidiiniksi ja aiheuttaa methemoglobulinemiaa. Dekstrometorfaani on antitussiiivi, mutta levometorfaani kipulääke, eli ne sitoutuvat eri lailla opioidireseptoreihin.

Myös farmakokineetiikka, proteiinisitoutuminen ja metabolia saattavat poiketa enantiomeereillä.

Essitalopraamin farmakologiasta

Sitalopraamin farmakologiaa on tutkittu laajasti 1970-luvulta lähtien. Viime vuosina tehty sähköfysiologiset ja behavioraaliset eläintutkimukset ovat osoittaneet essitalopraamin raseemisen sitalopraamin farmakologisesti aktiiviseksi muodoksi. Myös anksiolyyttistä vaikutusta mittaavissa kokeissa S-sitalopraami on osoittautunut sitalopraamin aktiiviseksi komponentiksi, R-muodon ollessa inaktiivi (4).

Farmakokineetiikka ja yhteisvaikutukset

Essitalopraamin imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, ja huippupitoisuudet todetaan neljän tunnin kuluttua lääkkeen otosta. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 80 %. Essitalopraami ja sen metaboliitit sitoutuvat < 80-prosenttisesti plasman proteiineihin. Demetyloituneen päämetaboliitin pitoisuus plasmassa on jatkokäytössä noin 30 % ja muiden metaboliittien alle 5 % kanta-aineen pitoisuudesta. Essitalopraamin far-

makokineetiikka on lineaarinen, ja annoksen suurentamista seuraa vastaava muutos plasmapitoisuuksissa. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 30 tuntia, ja vakaan tilan pitoisuus saavutetaan noin viikossa. Iäkkäillä potilailla essitalopraamin eliminoituminen on hieman hitaampaa.

Keskeinen isoentsyymi kanta-aineen demetylaatioissa on CYP2C19. Essitalopraami estää vain vähän maksan CYP-isoentsyymejä, joten haitalliset farmakokineettiset interaktiot muiden lääkkeiden kanssa eivät ole todennäköisiä (5). Annoksen valintaa helpottaa se, ettei R-sitalopraami vaikuta essitalopraamin pitoisuuksiin plasmassa, joten 10 mg essitalopraamia aiheuttaa plasmaan saman essitalopraamipitoisuuden kuin 20 mg raseemista sitalopraamia.

Kuten kaikilla SSRI-lääkkeillä ja useimmilla muillakin depressiolääkkeillä, myös essitalopraamin farmakodynaamiset interaktiot perustuvat serotoniiniaktiivisuutta lisäävään vaikutukseen. Erityisesti MAOn estäjien kanssa essitalopraamia, kuten kaikkia serotoniiniaktiivisuutta lisääviä depressiolääkkeitä, tulee

käyttää vain erityistilanteissa serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi. Lääkitys on lopetettava, jos ilmenee kehittyvään serotoniinioireyhtymään viittaavia oireita: levottomuus, agitaatio, vapina, myoklonia ja hypertermia (6). Kuten muutkin serotoniiniaktiivisuutta lisäävät lääkkeet, essitalopraami voi vaikuttaa verihitautaleiden toimintaan ja lisätä vuotoherkillä potilaalla veren vuototaipumusta, varsinkin jos käytössä on samanaikaisesti varfariinia tai tulehduskipulääkkeitä.

Teho

Essitalopraamia (10–20 mg/vrk) on verrattu lumelääkkeeseen depressiopotilailla monikeskustutkimuksissa. Niissä kaikissa essitalopraami on ollut lumetta tehokkaampi masennuslääke. Kliinisten tutkimusten meta-analyysissä essitalopraamin parempi teho oli tilastollisesti merkitsevä myös sitalopraamiin (20–40 mg/vrk) verrattuna, ja ero tuli esille jo ensimmäisen hoitoviikon jälkeen (7). Myös vaikeissa depressioissa (MADRS > 30 pistettä) essitalopraami oli tilastollisesti sitalopraamia parempi tutkimusviikoilla 1, 6 ja 8. Relapsien estossa essitalopraamin hyvä teho lumeeseen verrattuna on myös osoitettu. Essitalopraamia (10–20 mg/vrk) on hiljattain verrattu myös venlafaksiinin depotmuotoon (75–150 mg/vrk)(ks. viite 8).

Essitalopraami ja ahdistuneisuus

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa depressiopotilaiden ahdistuneisuusoireet vähenivät MADRS-asteikolla merkitsevästi sekä sitalopraami (20–40 mg/vrk) että essitalopraami-potilailla (10–20 mg/vrk). Essitalopraamiryhmässä jännittyneisyys (*inner tension*)-oireet vähenivät lumelääkkeeseen verrattuna merkitsevästi jo ensimmäisen hoitoviikon jälkeen, mutta sitalopraamiryhmässä vasta neljän viikon kuluttua. Essitalopraamia on hiljattain tutkittu myös paniikkihäiriöiden, sosiaalisen ahdistuneisuuden (SAD) sekä yleistyneen tuskaisuus/ahdistuneisuushäiriön (GAD) hoidossa, ja kokousraporttien mukaan essitalopraami on näissä ahdistuneisuushäiriöissä merkitsevästi lumetta tehokkaampi.

Turvallisuus

Wade ym. 2002 (9) vertasivat essitalopraamia (10 mg) lumeeseen, ja pahoinvointi (8,9 %:lla potilaista) oli ainoa haittavaikutus, joka poikkesi merkitsevästi lumeesta (3,7%:lla potilaista). Tämä ero poistui kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Lumekontrolloituihin essitalopraamitutkimuksiin perustuvassa meta-analyysissä 715 potilaalla (10–20 mg kahdeksan viikon ajan), ainoastaan pahoinvointia todettiin yli 10 %:lla essitalopraamipotilaista (2). Neljä haittavaikutusta (pahoinvointi, unettomuus, ejakulaatiohäiriöt ja uneliaisuus) todettiin yli 5 %:lla essitalopraamipotilaista ja vähintään kaksi kertaa useammin essitalopraami- kuin lumeryhmässä (taulukko 2). Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneiden potilaiden määrät eivät poikenneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi.

Lopuksi

Edellä esitetyt tutkimustulokset vahvistavat stereoselektiivisyyden ja S-enantiomeerin merkityksen sitaloopraamin tehossa. Essitalopraamiannos on teoriassa noin puolet sitaloopraamin annoksesta (kun huomioidaan metaboliitit yms.), ja farmakologiset ja kliiniset tutkimukset vahvistavat tämän käsityksen. Essitalopraamilla näyttää olevan tehokas ja raseemista sitaloopraamia mahdollisesti nopeampi vaikutus, mikä on mielenkiintoista ja yllättävää. Mekanismi on epäselvä, mutta essitalopraamin tiedetään vapauttavan serotoniinia etuaivojen kuorikerroksessa sitaloopraamia tehokkaammin (10).

Essitalopraamin tavallinen aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa, ja vasteen mukaan annoksen voi suurentaa 20 mg:aan vuorokaudessa. Erityisryhmillä (vanhukset, vaikeaa maksan ja munuaisten vajaatoimintaa potevat sekä paniikkihäiriöpotilaat) aloitusannos on yleensä 5 mg vuorokaudessa.

Kiitokset.

Professori Liisa Kanerva, synteettisen lääkekemian laboratorion johtaja Turun yliopistosta, on antanut arvokkaita neuvoja kirjoitusta laadittaessa.

Taulukko 2. Essitalopraami- ja lumeryhmissä todetut yleisimmät haittatapahtumat kliinisissä kokeissa

Haittavaikutus	Lume (%) (n=592)	Essitalopraami (%) (n=715)
Pahoinvointi	7	15
Unettomuus	4	9
Ejakulaatiohäiriöt *	0	9
Ripuli	5	8
Uneliaisuus	2	7
Kuiva suu	5	6
Huimaus	4	6
Influenssan kaltaiset oireet	4	5

* Suhteutettu miespotilaiden määrään (lume n= 188, essitalopraami n=225)

Kirjallisuus

1. Baldwin DS: Unmet needs in the pharmacological management of depression. Hum Psychopharmacol Clin Exp 16: S93-S99, 2001.
2. Burke WJ: Escitalopram. Expert Opin Investig Drugs 11: 1477-1486, 2002.
3. Hindmarch I: The enantiomer debate: current status and future directions. Hum Psychopharmacol Clin Exp 16: S101-S104, 2001.
4. Sanchez C, Bergqvist PBF, Brennum LT ym.: Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressants and anxiolytic activities. Psychopharmacology 167: 353-362, 2003. On line: www.springer.de/links.
5. von Moltke LL, Greenblatt JJ, Giancarlo GM ym.: Escitalopram and its metabolites in vitro; cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. Drug Metab Dispos 8: 1102-1109, 2001.
6. Laine K: Serotoniinioreyhtymä – vaarallinen lääkkeiden haittavaikutus. Suom Lääkäril 12: 1389-1391, 1998.
7. Gorman JM, Korotzer A, Su G: Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. CNS Spectrum 7, Suppl. 1: 40-44, 2002.
8. Montgomery SA, Huusun AKT, Bothmer J: Escitalopram is at least as effective as venlafaxine XR in the treatment of depression and is better tolerated. Esitys: 15th ECNP Congress, Barcelona 2002.
9. Wade A, Lemming QM, Hedegaard KB: Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in placebo-controlled study in depression in primary care. International Clin Psychopharmacology 17: 95 -102, 2002.
10. Mørk A, Kreilgaard M, Sanchez C: The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in intracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. Neuropharmacology, painossa. On line: www.sciencedirect.com

Vardenafiili

Levitra 5 mg, 10 mg ja 20 mg tabletti, Bayer AG, Saksa

Vivanza 5 mg, 10 mg ja 20 mg tabletti, Bayer AG, Saksa

Vardenafiili on kolmas suun kautta otettava fosfodiesteri-tyyppi 5:n (PDE₅) estäjä erektiohäiriön hoitoon (aikaisemmat sildenafili ja pitkävaikutteisempi tadalafil). Suositeltu annos on 10 mg 25–60 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä, korkeintaan kerran vuorokaudessa. Tehon ja siedettävyyden mukaan annosta voidaan suurentaa 20 mg:aan tai pienentää 5 mg:aan. Lääkkeillä miehillä aloitusannokseksi suositetaan 5 mg. Pientä annosta tulee harkita myös maksan vajaatoiminnan ja vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Farmakologia

Seksuaalinen stimulaatio aiheuttaa siirtimessä paikallisen typpioksidin vapautumisen, mikä lisää guanylaattisyklaasin aktivaation kautta cGMP:n määrää. Tämä laajentaa paisuvaiskudoksen valtimoita ja aiheuttaa erektion. Vardenafiili estää cGMP-spesifisen PDE₅:n hajoamista ja siten tehostaa endogeenisen typpioksidin vaikutusta. Vaikutus edellyttää seksuaalista stimulaatiota.

Vardenafiilin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin puolessa – kahdessa tunnissa annoksen ottamisesta. Runsasrasvaisen aterian samanaikainen nauttiminen hidastaa

imeytymistä ja pienentää keskimääräistä huippupitoisuutta noin 20 %.

Vardenafiili metaboloituu pääasiassa CYP3A4-isoentsyymien kautta ja jonkin verran myös CYP3A5- ja CYP2C-entsyymien kautta, joten niiden estäjät (mm. ketokonatsoli, itrakonatsoli, greippimehu, proteaasi-inhibiittorit) nostavat vardenafiilin pitoisuutta plasmassa. Yhteiskäyttö esimerkiksi ketokonatsolin kanssa 10-kertaisti vardenafiilin AUC-alan ja nelinkertaisti sen huippupitoisuuden. Vardenafiilin ja voimakkaiden CYP3A4-estäjien yhteiskäyttö on vasta-aiheista yli 75-vuotiailla ja myös nuoremmilla sitä tulee välttää.

Vardenafiili tehostaa nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta, joten se ei sovi nitraattien käyttäjälle. Muita käytön vasta-aiheita ovat vaikeat sydänsairaudet, joiden takia seksuaalinen aktiviteetti ei ole suotavaa.

Teho

Vardenafiilia on annettu kliinisissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa noin 3 800 miehelle. Vähintään kuuden kuukauden ajan vardenafiilia käytti yli 1 630 miestä.

Eri annosten tehoa mittaavassa tutkimuksessa 68 % (5 mg), 76 %

(10 mg) ja 80 % (20 mg) potilaista saavutti seksuaaliseen kanssakäymiseen tarvittavan erektion, lumeryhmässä 49 %. Erektion ylläpitämiseen kykeni vastaavasti 53 %, 63 % ja 65 % vardenafiililla ja 29 % lumella hoidetuista. Diabetespotilaista riittävän erektion saavutti 61 % (10 mg) ja 64 % (20 mg) potilaista ja erektion kykeni ylläpitämään 49 % ja 64 %. Lumeryhmässä 36 % kykeni saavuttamaan ja 23 % ylläpitämään erektiota. Radikaalin prostatektomian jälkeen erektion saavutti noin 48 % ja ylläpitämään kykeni noin 35 % potilaista (lumella vastaavat luvut 22 % ja 10 %).

Turvallisuus

Tavallisimmat, suhteessa annokseen lisääntyvät haittavaikutukset ovat päänsärky ja ihon punoitus, dyspepsia, pahoinvointi, huimaus ja nenän tukkoisuus. Tutkimuksissa, joissa käytettiin 40 mg:n kerta-annosta, havaittiin lieviä ja ohimeneviä värinäön häiriötä (sinisen-vihreän ja purppuran erottaminen). Haitta johtuu ilmeisesti PDE₅:n estymisestä, sillä se osallistuu valon muuntumiseen sähköisiksi signaaleiksi retinassa.

Vardenafiili on nopeasti vaikuttava, suun kautta otettava fosfodiesteri-tyyppi 5:n (PDE₅) estäjä erektiohäiriön hoitoon. Aktiivilääkkeisiin vertailevia tutkimuksia ei ole tehty, mutta erillisten tutkimusten perusteella teho näyttää samankaltaiselta kuin muilla ryhmän aineilla. Runsasrasvainen ruoka saattaa hidastaa vardenafiilin imeytymistä. Samoin kuin muiden PDE₅-estäjien kohdalla, interaktiot voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa ovat mahdollisia.

Lääketurvaosasto
Lääkelaitos

Lääkkeiden haittavaikutusseuranta 30 vuotta

1950- ja 1960-lukujen taitteessa tapahtuneen talidomidionnettomuuden johdosta Maailman terveysjärjestö WHO suositteli vuonna 1963, että lääkkeiden haittavaikutuksia ryhdyttäisiin seuramaan vastaavien tilanteiden välttämiseksi. Lääkintöhallitus kehotti vuosina 1962, 1966 ja 1982 laadituilla yleiskirjeillä lääkäreitä raportoimaan lääkkeiden haittavaikutuksia. Tuorein normi lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittamisesta on Lääkelaitoksen vuonna 2001 julkaisema ohje 4/2001. Alkuaikoina ilmoitukset koottiin mappeihin, mutta vuodesta 1973 lähtien tulleet ilmoitukset on tallennettu tietojenkäsittelyjärjestelmään. Tähän tietokonepohjaiseen rekisteriin on kerätty ilmoituksia lääkkeiden haittavaikutuksista vuodesta 1973 lähtien lähes 17 000 kappaletta.

Haittavaikutusrekisterin avulla pyritään tunnistamaan lääkkeiden käyttöön liittyviä uusia riskejä. Mitä harvinaisemmista haitoista on kyse, sitä parempi väline haittavaikutusten ilmoittaminen niiden tunnistamiseksi. Sen sijaan yleisten haittojen osalta haittavaikutusilmoitusten tieto on vaikeasti tulkittavissa. Tällaisia haittoja esiintyy runsaasti myös potilaila, jotka eivät ole saaneet kyseistä lääkettä, jolloin lääkkeen osuutta haitan syntymiseen on usein vaikea päätellä.

Lääkehaitoista ilmoittaminen on Suomessa vapaaehtoista, kun taas esimerkiksi Ruotsissa ja Norjassa lääkäreillä on lakisääteinen velvoite ilmoittaa lääkehaitoista. Ilmoitusvelvollisuus ei välttämättä tee rekisteriä paremmaksi, sillä vapaaehtoinen ilmoittaminen saattaa tuottaa laadullisesti parempia ilmoituksia suuremman ilmoitusmäärän sijaan. Myös maissa, joissa lääkärit on veloitettu ilmoittamaan lääkehaitoista, aliraportointi on huomattavaa (1, 2).

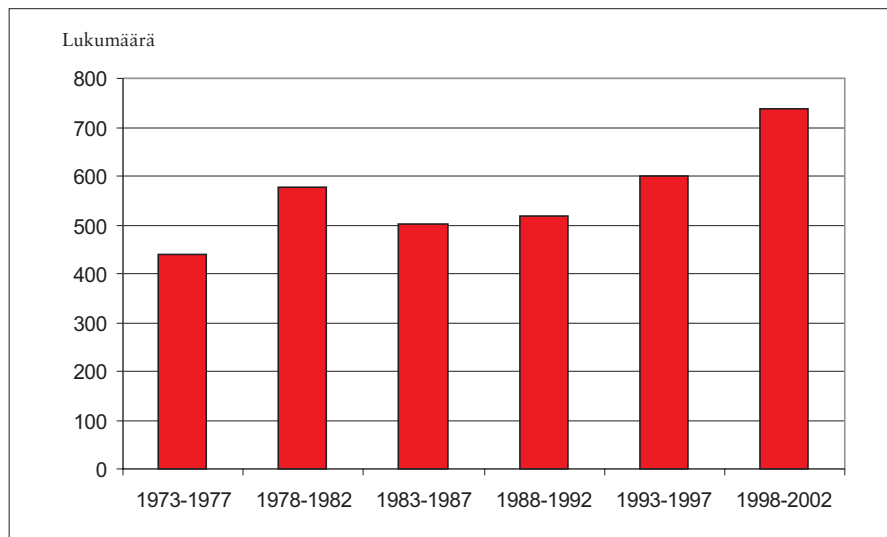
Suomalaisen raportointijärjestelmän vapaaehtoisuudesta huolimatta Lääkelaitos toivoo kaikkia epäiltyjä haittavaikutuksia raportoitaviksi. Erityisesti kehoitetaan ilmoittamaan vakavat haittavaikutukset, joihin kuuluvat kuolemaan johtaneet, henkeä uhanneet, sairaalahoitoa vaatineet tai sitä pitkittäneet haittavaikutukset, jatkuvaa toimintaesteisyyttä tai -kyvyttömyyttä aiheuttaneet hait-

tavaikutukset sekä synnynnäisiä anomaliaita tai epämuodostumia aiheuttaneet haittavaikutukset. Lisäksi kehoitetaan ilmoittamaan lääkeinteraktiot, uusien alle kaksi vuotta markkinoilla olleiden lääkevalmisteiden haittavaikutukset, epäillyn haittavaikutuksen frekvenssin lisääntyminen sekä odottamattomat haittavaikutukset, jotka poikkeavat laadultaan tai voimakkuudeltaan lääkkeen valmisteyhteenvedossa mainituista. Myös jo tunnetut haittavaikutukset on syytä raportoida. Tässä yhteydessä on myös syytä painottaa, että kaikkien haittavaikutusilmoitusten laatimiseen riittää jo pelkkä epäily mahdollisesta haittavaikutuksesta

Haittavaikutusilmoitukset

Viime vuosina haittavaikutusilmoituksia on vuosittain tullut 700–800 kappaletta (kuva 1). Vakavien haittojen osuus ilmoituksista on noin puolet. Tämä on kuitenkin vain murto-osa merkittävien haittavaikutusten todellisesta määrästä. Esimerkiksi äskettäin Suomen Lääkärilehdessä julkaistussa tutkimuksessa esitettiin, että vuonna 2000 Helsingin yliopistollisessa keskussairaalassa oli 75 kuolemantapausta, joiden katsottiin liittyneen joko varmasti tai todennäköisesti lääkkeiden haittavaikutuksiin (3). Näiden kuolemantapausten osuus oli 5 % kaikista HYKSissä vuonna 2000 sattuneista kuolemantapauksista. Lääkelaitok-

Kuva 1. Haittavaikutusilmoitusten lukumäärä Suomessa viisivuosittain



sen haittavaikutusrekisteriin tehtiin samana vuonna 25 ilmoitusta, joissa potilas oli menehtynyt lääkkeen aiheuttamaan haittaan ja 8 ilmoitusta, joissa haitta oli myötävaikuttanut potilaan kuolemaan. Näistä ilmoituksista vain yksi oli HYKSistä.

Keskeisimmät lääkeryhmät, joista ilmoituksia on tehty, ovat mikrobilääkkeet, hermoston sairauksien lääkkeet, sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet sekä tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet (taulukko). Haittavaikutusraporteista noin neljäsosassa ainakin yhtenä oireena olivat erilaiset ihottumat, muita tavallisia haittavaikutusoireita olivat erilaiset yleisoireet, verenkuvahaitat sekä ruoansulatuskanavaan, hengityselimistöön tai hermostoon kohdistuvat haitat (kuva 2).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Lääkelaitoksen pääasiallinen tietojenkeruukeino on lomake 720 *Ilmoitus epäillystä lääkkeen haittavaikutuksesta*. Lomaketta saa Lääkelaitoksen lisäksi maksuttomana EDITAsta palautuskuorineen, joiden postimaksu on maksettu. Lisäksi lomake löytyy Lääkelaitoksen kotisivuilta tulostettavana versiona (<http://www.nam.fi/uploads/lomakkeet/Haittavaikutusilmoitus.pdf>).

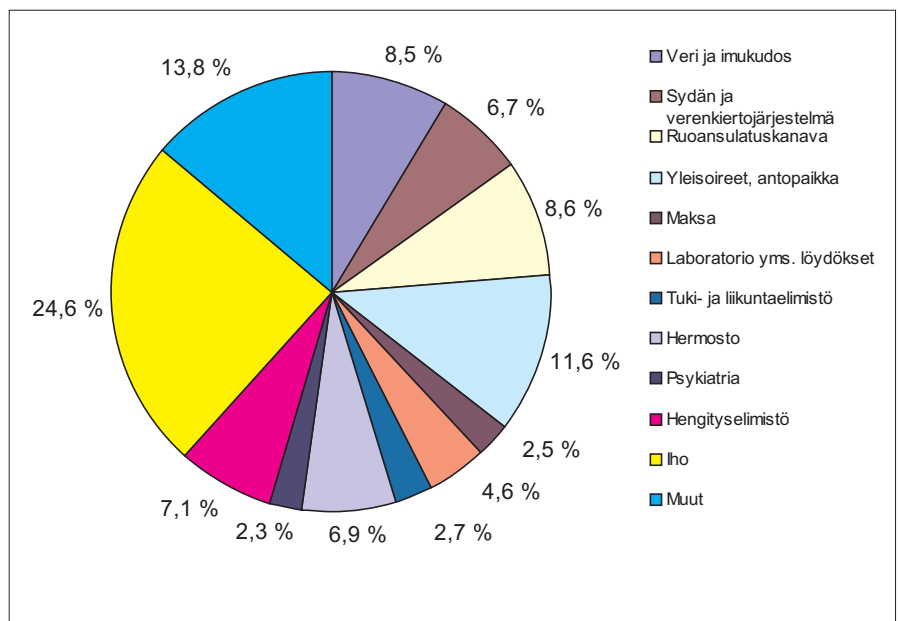
Haittavaikutusilmoituksen täyttämiseen liittyy omia erityispiirteitä, joita tässä yhteydessä on mahdollista käsitellä ainoastaan pääpiirteissään. Henkilötietoihin liittyvät kohdat ovat sikäli tärkeitä, että voidaan erottaa potilaan ikä (lapsipotilas, aikuinen, iäkäs potilas) sekä sukupuoli. Lisäksi ilmoituksessa on tärkeitä mainita sekä lääkityksen että haittavaikutuksen alkamisajankohdat, jotta ne voidaan suhteuttaa toisiinsa. Samoin interaktioepäilyissä ja muun lääkityksen arvioimisen suhteen olisi syytä täyttää kohta "Muu samanaikainen lääkitys", mikäli tiedot ovat saatavilla. Arvioitaessa epäillyn lääkkeen osuutta niinikään lääkityksen lopettamisajankohta, haittavaikutuksesta toipuminen sekä mahdolliset uudelleenaltistumista koskevat tiedot ovat tärkeitä.

Vapaassa tekstiosuudessa, joka koskee haittavaikutuksen kuvausta, olisi toivottavaa ilmoittaa oirekuvauksen/diagnoosin lisäksi mahdolli-

Vuosina 1973–2002 Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin ilmoitettujen haittojen jakautuminen lääkeryhmittäin

	% ilmoitetuista lääkkeistä
Ruoansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet	5
Veritautien lääkkeet	2
Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet	17
Ihotautilääkkeet	2
Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit	5
Hormonivalmisteet (ei sukupuolihormonit)	1
Infektiolääkkeet	28
Syöpälääkkeet ja syövän biologinen hoito	3
Tuki- ja liikuntaelinsairauksien lääkkeet	11
Hermostoon vaikuttavat lääkkeet	19
Loisten ja hyönteisten häätöön käytettävät lääkkeet	1
Hengityselinten sairauksien lääkkeet	3
Silmä- ja korvatautien lääkkeet	1
Muut	2

Kuva 2. Haittavaikutusilmoitusten jakautuminen elinryhmittäin vuosina 1973–2002



set laboratorioarvot sekä ennen haittavaikutuksen alkua, sen aikana sekä toipumisvaiheessa. Lomakkeen kohdan 7 raportoin haittavaikutuksen vakavuusarvion kohtia b ja c on pidetty hankalasti tulkittavina, sillä niihin ei ole annettu selkeitä täyttöohjeita. Henkeä uhkaavaksi tilanteeksi ei tulkita mahdollisia uhkia, vaan ainoastaan tilanteet, joissa ensihoitotoimenpiteet ovat tarpeellisia potilaan hengen tai terveyden kannalta. Sairaalahoidon vaatimiseksi tilanteiksi ei puolestaan ole tulkittu poliklinikka- ja päivystyskäyntejä sekä elektiivisiä toimenpiteitä, joihin ei liity hengenvaaraa tai uhkaavaa tilannetta. Pysyväksi vammaksi tai toimintakyvyn alenemaksi voidaan puolestaan tulkita mm. liikuntaky-

vyn tai aistitoimintojen (esim. näkö, kuulo) heikkeneminen.

Ilmoitusten arviointi

Haittavaikutusilmoitukset käsitellään viikoittain Lääkelaitoksen lääketurvaosaston asiantuntijakokouksissa, joissa laaditaan syy-seuraussuhdearvio saapuneista raporteista sekä arvio vakavuusasteesta. Valtaosassa haittavaikutusrekisterin ilmoituksista lääkärit lähettävät tietonsa haitasta Lääkelaitokselle. Sekä vakavasta että ei-vakavasta haittavaikutuksesta epäillyn lääkkeen myyntiluvan haltija saa ilmoituksista kopion ilman potilaan henkilötietoja. Kun lähettävä lääkäri haluaa, että ilmoittaja jää vain Lääkelaitok-



ILMOITUS EPÄILLYSTÄ LÄÄKKEEN HAITTAVAIKUTUKSESTA

--

I HAITTAVAIKUTUS

1 Potilaan nimikirjaimet	2 Henkilötunnus (jää vain viranomaisen tietoon) ppkkvv-tunnus -	3 Ikä tapahtuma- hetkellä	4 Sukupuoli	5 Haittavaikutus alkoi ppkkvv
6 Haittavaikutuksen kuvaus (oireet, diagnoosi, myös asiaa selvittävät tutkimustulokset ja haittavaikutuksen hoito sekä mahdollinen uudelleenaltistus)				
<input type="checkbox"/> a Epikriisi liitteenä <input type="checkbox"/> b Muu erillinen selvitys lomakkeen kääntöpuolella				
7 Haittavaikutus <input type="checkbox"/> a johti kuolemaan <input type="checkbox"/> b oli henkeä uhkaava <input type="checkbox"/> c vaati sairaalahoitoa tai pidensi sitä <input type="checkbox"/> d aiheutti pysyvän vamman tai alensi toimintakykyä <input type="checkbox"/> e ei mikään näistä		8 Haittavaikutuksesta toipuminen <input type="checkbox"/> a täysin toipunut <input type="checkbox"/> b ei vielä toipunut <input type="checkbox"/> c pysyviä seurauksia <input type="checkbox"/> d ei tiedossa		

II LÄÄKITYS

9 a Epäilty lääke (kauppanimi, vahvuus)	b Lääke- muoto	c Anto- tapa*	d Annos/ vrk	e Lääkitys alkoi ppkkvv	f Lääkitys päätyi ppkkvv	g Käyttöaihe	h Aiempi altistus**
10 a Muu samanaikainen lääkitys (kauppanimi, vahvuus)	b Lääke- muoto	c Anto- tapa*	d Annos/ vrk	e Lääkitys alkoi ppkkvv	f Lääkitys päätyi ppkkvv	g Käyttöaihe	

III ILMOITUKSEN ANTAJA

11 Ilmoituspäivämäärä
12 Ilmoittajan nimi, toimipaikka, osoite ja puhelin <input type="checkbox"/> a Avohoidon lääkäri <input type="checkbox"/> b Sairaalaalääkäri <input type="checkbox"/> c Hammaslääkäri <input type="checkbox"/> d Haluan, että nimeni ja yhteystietoni jäävät vain Lääkelaitoksen tietoon

*) Antotapa esimerkiksi: p.o., i.v., i.m., i.a., s.c., inhalaatio, rektaalisesti

**) Onko potilas saanut ko. lääkettä aikaisemmin kuin raportissa kuvatulla jaksolla? Kyllä / Ei / Ei tietoa

sen tietoon, niin haittavaikutusilmoituksen tiedot lähetetään myyntiluvan haltijalle ilman lääkärin nimeä ja yhteystietoja. Ilmoituksen voi lähettää myös myyntiluvan haltijalle, jolla on velvollisuus 15 kalenterivuorokauden sisällä raportoida Lääkelaitokselle kaikki tietoonsa tulleet vakavat Suomessa sattuneet haittavaikutukset.

Lääkelaitos raportoi saamansa vakavat haittavaikutusilmoitukset Euroopan lääkevalvontavirastolle EMEA:lle, muille EU-jäsenvaltioille sekä WHO:n tietokantaan.

Suuri osa tavallisista haittavaikutuksista tulee esille jo uuden lääkkeen kehittäjä ja myyntilupa varten tehdyissä tutkimuksissa, joissa lääkettä on tutkittu kuitenkin enimmillään vain muutamalla tuhannella potilaalla. Tämän vuoksi harvinaiset haitat, joita esiintyy alle yhdellä potilaalla tuhannesta lääkettä saaneesta, eivät useinkaan tule esiin näissä kliinisissä tutkimuksissa. Ennen myyntilupaa myös kokemukset pitkäkestoisen hoidon haitoista ovat rajalliset. Kliinisissä tutkimuksissa on usein karsittu pois mahdolliset riskipotilaat, mutta myyntiluvan myöntämisen jälkeen lääkkeen käyttö laajenee monesti myös tällaisiin potilasryhmiin. Haittavaikutusraportointi kattaa koko lääkkeitä käyttävän väestön todellisessa hoitotilanteessa, jolloin riskiryhmillä todettavat haitat tulevat myös helpommin esiin. Samasta syystä myös monet yhteisvaikutuksiin liittyvät ongelmat paljastuvat usein vasta varsinaisessa hoitokäytössä.

Haittavaikutusilmoituksen tekemisen perusteeksi riittää epäily oireiden ja löydösten yhteydestä lääkehoitoon. On tärkeää, että myös epävarmat epäilyt ja oudot havainnot tulevat ilmoitetuiksi. Yksittäisissä tapauksissa syy-seuraus-suhteen osoittaminen on lähes mahdotonta, mutta jos toisistaan riippumattomia havaintoja saadaan eri lähteistä, voi epäily uudesta lääkkeen aiheuttamasta haittavaikutuksesta vahvistua.

Haittavaikutusrekisteri on huono väline lääkehaittojen määrällisessä arvioinnissa, koska saadut ilmoitukset edustavat vaihtelevin perustein valikoitua ja tuntemattoman suuruista osaa todellisuudessa sattuneista haittavaikutuksista. Aliraportointi on tutkimusten perusteella yleisempää ei-vakavien ja entuudestaan tunnettujen haittojen osalta kuin vakavien ja odottamattomien haittojen yhteydessä (1, 2 ja 4), joten haittavaikutusilmoitusten tärkein arvo on uusien ja vakavien signaalien löytämisessä.

Haittavaikutusrekisterin tietojen osalta tulee suhtautua erityisen varovaisesti eri lääkkeiden turvallisuuden keskinäiseen vertailuun. Tiettyä lääkettä koskevien ilmoitusten määrä vaihtelee eri ajankohtina kyseisen lääkkeen käytön yleisyyden, sen uutuuden, julkisuuden ym. lääkevaikutuksesta riippumattomien tekijöiden johdosta. Uudesta lääkkeestä ilmoitetaan usein sen ensimmäisinä käyttövuosina moninkertainen määrä haittavaikutuksia myöhempiin vuosiin verrattuna. Tiedotusvälineissä esiintyneet lääkehaittoja koskevat uutiset saattavat myös lisätä kyseisten haittojen ilmoittamista.

Yhtenä lisälähteenä haittavaikutustietojen saamiseksi ovat hyvin suunnitellut epidemiologiset tutkimukset, joiden avulla voidaan saada mm. arvioita haitan ilmaantuvuudesta ja vertailevia tietoja riskeistä eri lääkkeiden välillä. Prekliinisten tutkimusten avulla taas voidaan yrittää selvittää mahdollisen haitan syntymekanismeja.

Kun jokin haitta näyttää olevan uusi ja merkittävä, voidaan ryhtyä toimenpiteisiin enempien haittojen ehkäisemiseksi. Tällaisia toimenpiteitä ovat mm. haitan ja siihen liittyvien varoitusten ja varotoimien lisääminen valmisteen tuoteinformaatioon (valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen). Toimenpiteenä voi olla myös mm. käyttörajoitus, esimerkiksi itsehoitovalmisteen siirtäminen reseptille tai lääkkeen käyttöaiheiden ja käyttäjäryhmien rajoittaminen. Lääkäreiden huomiota voidaan kiinnittää Lääkelaitoksen kotisivuilla (www.nam.fi) julkaistavien tiedotteiden avulla tai kirjeitse. Ääritapauksissa valmiste saatetaan asettaa myyntikieltoon ja tarvittaessa lääkkeen myyntilupa voidaan peruuttaa. Merkittävien turvallisuuteen liittyvien toimenpiteiden lopullinen käsittely tapahtuu yleensä EU:n lääkevalmistekomiteassa (CPMP), jonka arvio johtaa kaikkia EU-jäsenmaita sitovaan komission päätökseen.

Esimerkkinä Suomen haittavaikutusrekisterin avulla havaituista lääkehaitoista on mm. klotsapiinin aiheuttamat hengenvaaralliset agranulosytoositapaukset, jotka johtivat klotsapiinin käytön kieltämiseen vuonna 1975. Koska klotsapiini tehoaa kuitenkin muille neurolepteille hoitoresistenttiin skitsofreniaan, sille myönnettiin uudestaan myyntilupa vuonna 1990 tarkoin rajatuin ehdoin. Uudempana esimerkkinä mainittakoon tulehduskipulääke nimesulidin käytön yhteydessä havaitut vakavat maksareaktiot, joita arvioidaan parhaillaan CPMP:ssä. Nimesulidi on parhaillaan Suomessa myyntikiellossa.

Haittavaikutusten ilmoittaminen on tärkeä osa myyntiluvan saaneiden lääkkeiden valvontaa niiden markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutusrekisterin tehokkuus riippuu kuitenkin lääkäreiden aktiivisuudesta ja tarkkaavaisuudesta. Lääkelaitoksen lääketurvaosasto haluaa kiittää kaikkia haittavaikutusilmoituksia tehneitä sekä kannustaa tulevaisuudessakin aktiiviseen raportointiin sekä toivoo myös jatkossa tiivistä ja hedelmällistä yhteistyötä pyrkimyksessä yhä parempaan ja turvallisempaan lääkehoitoon. Lääkelaitos tiedottaa rekisteriin saapuneista ilmoituksista mm. TABUn katsausartikkeleissa. Jos ilmoittaja haluaa henkilökohtaista palautetta tai muuta lisätietoa haittavaikutushavainnostaan, hän voi ottaa yhteyden Lääkelaitokseen mm. tämän artikkelin kirjoittajiin.

Kirjallisuus

1. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Begaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:177-81.
2. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B, Moride Y, Vega T, Martin Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:483-8.
3. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Lääkkeiden haittavaikutuksiin liittyvät kuolemat yliopistosairaala. *Suom Lääkäril* 2003;58:179-181.
4. Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:119-120.

Telitromysiinin käyttöön varotoimia myasthenia gravis -potilailla

Telitromysiini (Ketek) kuuluu uuteen antibioottiryhmään, ketolideihin. Ne ovat rakenteellisesti makrolidiantibioottien lähisukulaisia, ja telitromysiini on erytromysiinin puolisynteettinen johdannainen. Lääke sai EU:ssa myyntiluvan heinäkuussa 2001 seuraavien hengitystieinfektioiden hoitoon: pneumonia avohoidossa, kroonisen bronkiitin äkillinen pahenemisvaihe, akuutti sinuiitti sekä tonsilliitti/faryngiitti. Suomessa Ketek tuli markkinoille vuosi sitten.

Äskettäin on kansainvälisesti raportoitu harvinaisen lihasheikkoutta aiheuttavan autoimmuunisairauden myasthenia graviksen pahenemisesta ja hengitysvajauksesta myasthenia gravis -potilailla, jotka saivat telitromysiiniä. Näistä yksi tapaus johti potilaan menehtymiseen. Lihasheikkouden pahenemista, hengenahdistusta tai vaikeaa äkillistä hengitysvajasta ilmeni muutaman tunnin kuluttua ensimmäisestä lääkannoksesta. Myasthenia graviksen oireiden pahenemismekanismeja telitromysiinin käytön yhteydessä ei toistaiseksi tunneta.

Lääkäreitä pyydetään kiinnittämään huomiota seuraaviin seikkoihin

- mahdollisesti henkeä uhkaavia myasthenia graviksen pahenemisia on raportoitu telitromysiinillä hoidetuilla myasthenia gravis -potilailla.
- telitromysiiniä ei suositella myasthenia gravis -potilaille, mikäli muita hoitovaihtoehtoja on saatavilla.
- jos telitromysiinihoito aloitetaan myasthenia gravis -potilaalle, hänen tilaansa on seurattava tarkoin.
- myasthenia gravis -potilasta tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos hänen oireensa pahenevat telitromysiinin käytön aikana.
- jos oireet pahenevat, aloitetaan asianmukaiset hoitotoimenpiteet ja keskeytetään telitromysiinilääkitys.

Repaglinidin ja gemfibrotsiilin yhteiskäyttö vasta-aiheista

Äskettäin julkaistussa tutkimuksessa on todettu lääkeaine yhteisvaikutus repaglinidin ja gemfibrotsiilin välillä. Repaglinidi on tyypin 2 diabeteksessa käytettävä insuliinin eritystä lisäävä lääke, ja gemfibrotsiiliä käytetään alentamaan veren rasva-arvoja. Kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, repaglinidin verensokeria alentava vaikutus saattaa selvästi voimistua ja pidentyä. Lisäksi on raportoitu viisi vakavaa tapausta, joissa potilailla todettiin matala verensokeriarvo (hypoglykemia) repaglinidin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön yhteydessä. Euroopan lääkearviointiviraston lääketieteellinen komitea (CPMP) on todennut repaglinidin ja gemfibrotsiilin yhteiskäytön vasta-aiheiseksi. Suomessa repaglinidi on tullut markkinoille tammikuussa 1999.

Lääkelaitos pyytää kiinnittämään huomiota seuraaviin seikkoihin

- todetun yhteisvaikutuksen ja siitä aiheutuvan hypoglykemiamahdollisuuden vuoksi repaglinidin ja gemfibrotsiilin yhteiskäyttö on vasta-aiheista.
- hoitavien lääkäreiden tulisi arvioida repaglinidiä ja gemfibrotsiiliä samanaikaisesti käyttävien potilaiden lääkitys sekä harkita vaihtoehtoisia lääkeyhdistelmiä samalla seuraten diabetestasapainoa.
- repaglinidiä ja gemfibrotsiiliä käyttävien potilaiden on syytä ottaa yhteys lääkäriinsä lääkityksen uudelleenarviointia varten.

Hormonikorvaushoito ja dementian riski

Yhdysvaltain lääkäriyhdistyksen lehdessä JAMA:ssa 27.5.2003 julkaistiin tuloksia ns. WHIMS-tutkimuksesta (Women's Health Initiative Memory Study). Tähän tutkimukseen osallistui 4 500 yli 65-vuotiaasta naista. Tutkimuksessa selvitettiin konjugoitua estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävän hoidon vaikutusta dementian ja henkisen toimintakyvyn laskun ilmaantuvuuteen. Tutkimuksessa käytetty hormonyhdistelmä lisäsi dementian riskin luhemhoitoon nähden kaksinkertaiseksi, eikä lääke estänyt henkisen toimintakyvyn laskua. Absoluuttinen riski oli kuitenkin vähäinen (45 tapausta 10 000 naisvuotta kohti vs. 22 tapausta 10 000 naisvuotta kohti).

Tutkimuksen tulokset ovat odottamattomia ja eri suuntaisia kuin aiemmat havainnot. Tulokset on saatu hormoni-valmisteella (tabletteina otettu konjugoitu estrogeeni ja medroksiprogesteroniasetaatti), jonka kaltaista valmistetta ei ole kaupan Suomessa. Tämän ja tutkimukseen osallistuneiden naisten korkean iän vuoksi on epävarmaa, missä määrin tutkimustulokset ovat yleistettävissä muita hormonivalmisteita tai antotapoja koskeviksi.

EU:n lääkevalvontaviranomaiset käsitelivät kokouksessaan viime viikolla alustavasti tulosten vaikutuksia hormonihoitoa koskeviin suosituksiin. Johtopäätöksenä on, että hormonikorvaushoitoa voidaan pitää tarkoituksenmukaisena vaihdevuosisoireiden hoidossa, mutta vaihdevuosien ohi pitkään jatkuvassa luukadon hoidossa riskien ja hyötyjen punnitseminen on tehtävä tapauskohtaisesti.

Lääkelaitos ja Kela ovat uusimassa Kapselia nro 28 Vaihdevuosien lääkehoito. Asiantuntijatyöryhmän on tarkoitus kokoontua käsittelemään käsikirjoitusta syyskuussa 2003.



EU:sta ja lääkeinformaatiosta aihe väitökselle

TABU-lehden päätoimittajana toimiva Lääkelaitoksen ylijohtaja Hannes Wahlroos paljastuu haastattelussa lääkeinformaation ystäväksi, joka innostui työstämään aiheesta virkatyönsä ohella myös väitöstutkimuksen.

- Kiinnostus lääkeinformaatioon syntyi jo nuorena opiskellessani farmakologiaa Helsingin yliopistossa, Wahlroos kertoo. - Lääkeinformaatio on monisyinen aihepiiri, johon kietoutuvat monet tälläkin hetkellä julkisuudessa puhuttavat kysymykset, kuten lääketeollisuuden ja terveydenhuollon ammattiryhmien väliset suhteet tai informaation ja markkinoinnin välinen rajanveto.

-Väitöskirja olisi ollut näkökulmiltaan ja painotuksiltaan erilainen, jos aiheesta olisi väitellyt toinen henkilö. Wahlroos myöntääkin, että virka-asema Lääkelaitoksen ylijohtajana tarjosi tutkimuksen toteutuksen kannalta harvinaisen näköalapaikan.

- Laadullisen tutkimusmenetelmän soveltaminen oli kaiken kaikkiaan luonnontieteellisen koulutuksen saaneelle uutta ja kiinnostavaa. Tutkimuksen edetessä täsmentyi ja muotoutui moni asia, mm. näkökulmat ja aiheet, tavoitteet ja menetelmät. Tällaista väitöstä ei olisi voinut tehdä kukaan muu kuin järjestelmässä itse mukana ollut. Vaikka väitöstyö on Wahlroosin omien sanojen mukaan "syönyt miestä" ja sitonut vapaa-ajan käytön täysin noin kahden vuoden ajaksi, työ on ollut palkitsevaa.

EU:n lääkevalvonnan kehittymiseen Wahlroos on päässyt osallistumaan Suomen EU-historian alusta saakka. Virkamiehenä Suomen lääkevalvonnan erilaisissa tehtävissä tuli juuri kuluneeksi täydet 24 vuotta.

- Sitä voi ihmetellä. Virkauran valinta ei ollut ihan väärä, kun näinkin kauan on ollut samassa peruskuviossa mukana, Wahlroos nauraa ja jatkaa, että lääkealalla virkamies on byrokratian sijasta jatkuvasti tekemisissä dynaamisen elinkeinoelämän ja kansainvälisten organisaatioiden kanssa.

- Lääkelaitoksesta tekee erityisen myös toiminnan luonne; hallinnolliset päätökset perustuvat syvään asiantuntemukseen. Lääkelaitos on haastava johdettava.

Haasteita riittää edelleen, sillä laajeneva EU asettaa myös lääkevalvonnan uusien kysymysten ääreen.

- Väitöstutkimukseni tärkeimpänä havaintona pidän huomiota kansanterveyspoliittisen näkökulman vahvistumisesta, mikä näkyi erityisesti lääkevalmisteiden pakkauslausekkeiden vaatimusten kehittymisenä. Kansanterveyspoliittinen näkökulma on vahvistunut koko 1990-luvun ajan ja vahvistuu edelleen huolimatta EU:n kauppapoliittisista lähtökohdista ja perustamissopimusten lähtökohdana mainituista yhteisistä sisämarkkinoista.

- Kansanterveyden edistämisen ja sisämarkkinoiden toteuttamisen näkökulmasta joudumme EU:n laajentumisen myötä peruskysymysten ääreen. Sisämarkkinoiden edistäminen edellyttää kansallisen terveyspolitiikan piirissä olevien hintavalvonta- ja lääkekorvausjärjestelmien harmonisointia, mutta kuinka jäsenvaltiot

tulevat suhtautumaan vaikutusvaltansa luovuttamiseen yhteiseen päätöksentekoon? Se ei ole helppoa.

- Lääkelaitos on strategiassaan valinnut tavoitteekseen EU-vaikutavuuden lisäämisen halutuilla toiminnan alueilla. Myös lääkeinformaation tarjoaminen ja tarjonnan kehittäminen on tärkeää. Näen nykypäivän lääkeviranomaisen keskeiseksi tehtäväksi tarjota kaikille avointa ja luotettavaa lääkeinformaatiota, joka ei perustu kaupallisiin intresseihin tai puutteellisiin faktoihin. Valmisteyhteenvetojen ja pakkauslausekkeiden julkaiseminen Lääkelaitoksen verkkosivuilla on edellyttänyt myös lääketeollisuuden mukaantuloa.

- Toivottavasti pääsemme pian siirtymään todelliseen sähköiseen asiointiin lääketeollisuuden kanssa, hän lisää.

Päätoimittaja Wahlroos haluaa erityisesti välittää kiitoksensa kaikille lehteen kirjoittaneille hyvistä artikkeleista ja yhteistyöstä Lääkelaitoksessa ja sen ulkopuolella.

- Lukijatutkimus osoittaa hyvää kehitystä TABU:ta, mistä on syytä olla tyytyväinen.

Ylijohtaja, professori Hannes Wahlroosin väitöstutkimus "Euroopan unionin lääkevalvonnan kehitys ja lääkeinformaatio – Sisämarkkinoita vai kansanterveyttä?" on julkaistu myös Kuopion yliopiston verkkosivuilla, osoitteessa: <http://www.uku.fi/vaitokset/2003/>

Luokitteluasiaa

Lääke on valmiste tai aine, jonka tarkoituksena on sisäisesti tai ulkoisesti käytettynä parantaa, lievittää tai ehkäistä sairautta tai sen oireita ihmisessä taikka eläimessä. Lääkkeeksi katsotaan myös ihmisen tai eläimen terveydentilan tai sairauden syyn selvittämiseksi taikka elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi sisäisesti tai ulkoisesti käytettävä valmiste tai aine (Lääkelaki 3 §).

Lääkelaitoksessa on laadittu ohjeellinen luettelo lääkkeiksi luettavista aineista (<http://www.nam.fi/lainsaadanto/luokittelu/laakeluettelo.html>). Luettelon liitteessä 1 olevia aineita ja liitteessä 2 lueteltuja rohdoksia voidaan pitää lääkkeinä. Luettelon aineet ja rohdokset on lueteltu aakkosjärjestyksessä latinalaisilla nimillä, mutta myös suomen- ja ruotsinkieliset nimet mainitaan.

Lääkkeiksi voidaan katsoa myös muita liitteen 1 aineisiin tai liitteen 2 rohdoksiin lääkkeellisessä mielessä rinnastettavia, lääkelain 3 §:n mukaisesti käytettäviä aineita ja rohdoksia. Muita lääkkeiksi luokiteltavia voivat olla tavanomaisista lääkkeistä olomuodoltaan, koostumukseltaan, valmistustavaltaan tai vaikutusmekanismiltaan poikkeavat valmisteet tai aineet, joita käytetään lääkkeinä. Tällaisia ovat mm. radioaktiiviset lääkevalmisteet, allergenivalmisteet ja lääkkeelliset kaasut.

Lääkkeiksi luokiteltavia voivat olla myös valmisteet, joiden vuorokausiannokseen sisältyvän vitamiinin tai kivennäisaineen määrä ylittää lääkeluettelon liitteessä 3 olevan määrän. Lapsille tarkoitettujen vitamiini- ja kivennäisainevalmisteet katsotaan lääkkeiksi.

Lääkeluettelo vahvistetaan kolmen vuoden välein. Viimeksi luettelo on vahvistettu vuonna 2000 eli seuraava lääkeluettelo julkaistaan tänä vuonna.

Lääkkeiden luokittelusta

Lääkelain mukaan Lääkelaitoksen tehtävänä on päättää, onko ainetta tai valmistetta pidettävä lääkkeenä. Luokituspäätös tehdään valmistekohtaisesti, jolloin valmiste luokitellaan joko lääkkeeksi, ei lääkkeeksi tai terveydenhuollon laitteeksi ja tarvikkeeksi. Päätökseen vaikuttavat sekä valmisteen koostumus että käyttötarkoitus.

Terveydenhuollon laitteeksi ja tarvikkeeksi valmiste luokitellaan, jos se täyttää laissa määritellyt vaatimukset (Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 1505/1994 3 §).

Luokittelua pyydetään kirjallisesti

Luokittelua varten tarvitaan allekirjoitettu luokittelupyynnö (sähköpostipyynnö ei riitä). Luokittelupyynnöstä ja sen liitteistä tulee ilmetä seuraavat seikat

- valmisteen nimi
- tarkka laadullinen ja määrällinen koostumus
- esitetty käyttötarkoitus
- mukaan tulee kopioida kuvat pakkauksesta
- mahdollinen tieto luokittelusta muussa maassa

Luokittelupyynnössä tulee olla myös luokituksen hakijan täydelliset yhteystiedot lisäkysymyksiä varten.

Luokittelupäätös maksaa 85 euroa ja sen saa noin 1–2 kuukauden kuluttua luokittelupyynnön jättämisestä. Päätös lähetetään luokittelupyynnön esittäjälle kirjallisena.

Luokituspäätöksen jälkeen

Luokittelu lääkkeeksi

Kun valmiste on luokiteltu lääkkeeksi, ei sitä saa pitää kaupan elintarvikkeena. Lääkkeeksi luokitellulle valmisteelle tulee hakea myyntilupa lääkkeenä, mikäli valmistaja haluaa pitää sitä Suomessa kaupan. Tietoja myyntiluvan hakemisesta saa Lääkelaitoksen kotisivuilta <http://www.nam.fi/laakevalvonta/myyntiluvat/index.html>.

Valmistaja/maahantuoja on vastuussa tuotteensa myynnistä ja oikean myyntikanavan valinnasta. Valmistaja/maahantuoja vastaa myös siitä, että apteekissa myytäväksi määriteltä tuote poistetaan luontaistuotteita myyvien kauppojen hyllyiltä.

Luokittelu terveydenhuollon laitteeksi tai tarvikkeeksi

Ohjeet terveydenhuollon laitteen ja tarvikkeen markkinoille saattamisesta ja käyttöön otosta ovat laissa terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista (1505/1994).

Tietoa luokittelusta Lääkelaitoksen kotisivuilta

Tietoa luokitteluun liittyvistä asioista on Lääkelaitoksen verkkosivuilla <http://www.nam.fi/lainsaadanto/luokitteleminen/index.html>

Verkkosivuilta löytyvät voimassa oleva lääkeluettelo sekä ohjeet luokituspyynnön tekemiseksi.

Sivuilla esitellään myös taulukkona Lääkelaitoksessa tehtyjä luokituspäätöksiä. Taulukossa on mainittu luokittelun valmisteen vaikuttavat aineet, ilmoitettu käyttötarkoitus ja luokituspäätös (lääke/terveydenhuollon laite ja tarvike).

Tuotteen luokittelu ei kuitenkaan tarkoita sitä, että sillä on myyntilupa.

Rohtovirmajuurivalmisteiden luokittelusta

Rohtovirmajuuri (*Valeriana officinalis*), jota nimitetään myös valeriaanaksi, on perinteinen eurooppalainen lääkekasvi. Rohtovirmajuurivalmisteiden lääkkeellisestä käytöstä, tehosta ja haitoista on aikaisemmin kirjoitettu tässä lehdessä (1). Rohdosta ja sen uutteita on Euroopassa käytetty vuosisatoja rohdoksen rauhoittavan vaikutuksen takia (2, 3). Euroopan lääkevalvontaviraston (EMA) rohdosvalmistetyöryhmä on tehnyt ehdotuksen rohtovirmajuuriuutetta sisältävien rohdosvalmisteiden lääkkeellisestä käytöstä ja annostuksesta (4). Tässä mallivalmisteyhteenvedon nimellä kulkevassa ehdotuksessa rohtovirmajuurivalmisteiden käyttöaiheeksi esitetään: Tilapäisen, lievän hermostuneisuuden ja tilapäisten nukahtamisvaikeuksien hoitoon tarkoitettu rohdosvalmiste (*herbal medicinal product*).

Suomessa kuudella rohtovirmajuurta sisältävällä valmisteella on myyntilupa rohdosvalmisteena ja yhdellä lääkevalmisteena. Näiden Lääkelaitoksen luvan saaneiden valmisteiden lisäksi markkinoille on tuotu elintarvikkeina myytäviä, rohtovirmajuurta sisältäviä tuotteita mm. univalmiuden lisäämiseen.

Lääkelaitoksen tehtävänä on tarvittaessa päättää, onko valmiste lääkelain tarkoittama lääke vai ei. Lääkelaitos on tehnyt joulukuussa 2002 valmistekohtaisen päätöksen, jonka mukaan elintarvikkeena kauppaan tuotu rohtovirmajuuren juuriuutetta sisältävä valmiste on lääke (5). Lääkelaitoksen näkemyksen mukaan rohtovirmajuurta tai sen uutteita sisältävät valmisteet ovat pääsääntöisesti lääkevalmisteita, lähinnä rohdosvalmisteita.

Rohdosvalmisteina myyntiluvan saaneet rohdoksia sisältävät valmisteet erottaa erityisvalmisteina myytävistä valmisteista siitä, että rohdosvalmisteiden pakkauksessa lukee isoin kirjaimin ROHDOSVALMISTE/NATURMEDEL. Tämän lisäksi pakkaukseen on merkitty Lääkelaitoksen valmisteelle hyväksymä käyttöaihe, annostus ja rekisterinumero (R XX FIN).

1. Enkovaara A-L. Rohtovirmajuuri – vanha rohdos unilääkkeenä TABU 2000; 1: 24–26.
2. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. 2nd ed. Pharmaceutical Press 2002.
3. Stevinson C, Ernst E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. Sleep Med 2000; 1: 91–99.
4. EMA/HMPWP/14/99. Final proposal for a core-SPC for Valerianae radix. (www.emea.eu.int/pdfs/human/hmpwp/001499en.pdf)
5. Lääkelaitoksen päätös 10.12.2002 Dnro 1575/44/2002.

Anna-Liisa Enkovaara

Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*)

Neidonhiuspuu on pitkäikäinen kiinalainen kasvi, jonka lehtiä ja siemeniä on Aasiassa käytetty vuosituksia lähinnä hengitystiesairauksien hoitoon. Siitä käytetään usein nimeä ginkgo sen latinankielisen nimen *Ginkgo biloba* mukaan. Eurooppaan ginkgo tuotiin alkuun koristepuiksi. 1960-luvulla sen lehti-uutetta ryhdyttiin käyttämään verenkiertohäiriöiden hoidossa (1). Viime aikoina lääketieteen lehdissä on ollut useita artikkeleita neidonhiuspuun ominaisuuksista, mm. Suomen Lääkärilehdessä julkaistu katsaus rohdoksen vaikutuksista ja käytöstä (2).

Valmisteet ja niiden käyttö

Saksassa neidonhiuspuuvalmisteiden käyttöaiheeksi on hyväksytty dementia, ja ne ovat olleet 1990-luvulla viiden käytetyimmän reseptilääkkeen joukossa (3). Meillä neidonhiuspuu-uutetta sisältäviä luontais-tuotteita on ollut myynnissä ainakin 20 vuotta. Nykyään neidonhiuspuuvalmisteet ovat lääkelain alaisia rohdosvalmisteita, joilla pitää olla Lääkelaitoksen myöntämä myyntilupa. Vuonna 2002 vakioitujen ginkgon lehtiutevalmisteiden käyttöaiheeksi on hyväksytty 'Rohdosvalmiste lievittämään ikääntymiseen liittyviä muistivaikeuksia ja vilkastuttamaan

raajojen verenkiertoa'. Aiemmin Suomessa valmisteiden käyttöaiheeksi hyväksyttiin vain raajojen verenkierron elvyttäminen sekä hui-mauksen ja korvien soimisen lievittäminen.

Monet euroopalaiset neidonhiuspuun lehtiutetuotteet on valmistettu ja vakioitu Saksan lääkevalvontaviranomaisten laatuvaatimusten mukaisesti (3). Suurin osa neidonhiuspuuvalmisteilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista on tehty juuri näin vakioituilla tuotteilla, joiden teolliset nimet ovat EGb 761 ja LI 1370.

Suomessa ja muualla Euroopassa on kaupan myös useita neidonhius-

Suomessa kaupan olevia neidonhiuspuu-uutteita sisältäviä rohdosvalmisteita. Saksan laatuvaatimusten mukaan keskushermostoperäisten oireiden hoitoon käytetyn ginkgouutteen tulee olla väkevöity siten, että rohdoksen ja saadun uutteen suhde on 35–67:1 ja vakioitu siten, että ne sisältävät 22–27 % ginkgo flavonoideja ja 5–7 % terpeenilaktoneja.

Valmiste	Käyttöaihe	Uutteen määrä	Annostus
Geriaforce tipat Vogel Oy	Vähäinen raajojen verenkiertoa elvyttävä vaikutus.	873 mg (1,8 : 1)/ml 1 ml = 25 tippaa	15–20 tippaa x 3
Ginkgomax tipat Hankintatukku Oy	Vähäinen raajojen verenkiertoa elvyttävä vaikutus.	1 ml:n valmistamiseen käytetty 156 mg lehtiä 1 ml = 30 tippaa	10–20 tippaa x 3
Ginkgomax kaps Hankintatukku Oy	Vähäinen raajojen verenkiertoa elvyttävä vaikutus. Vähäinen lievittävä vaikutus huimaukseen ja korvien soimiseen.	63 mg/kapseli	1 kaps x 2
Kingovital tabl. Valioravinto Oy	Vähäinen raajojen verenkiertoa vilkastuttava vaikutus. Vähäinen lievittävä vaikutus huimaukseen ja korvien soimiseen.	61,3 mg (46:1)/tabl	1 tabl x 2
Salus Floragink tabl. Oriola Oy/Reformi-Keskus	Vähäinen raajojen verenkiertoa elvyttävä vaikutus.	40,5 mg (10:1)/tabl	1–2 tabl x 3
Seredrin tabl. Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., Saksa	Rohdosvalmiste lievittämään ikääntymiseen liittyviä muistivaikeuksia ja vilkastuttamaan raajojen verenkiertoa.	40 mg (35–67:1)/tabl	1 tabl x 3

puu-uutetuotteita, jotka sisältävät vakioimattomia uutteen. Näiden tuotteiden koostumukset ja vaikutukset saattavat poiketa suurestikin edellä mainittujen vakioitujen kuivauutevalmisteiden vaikutuksista (3). Saksan Komissio E:n näkemyksen mukaan ei-vakioituja uutteen sisältäviä ginkgotuotteita ei tule tutkimusten puuttuessa käyttää keskushermostoperäisten oireiden lievittämiseen.

Teho

Perinteisessä kiinalaisessa lääketieteessä neidonhiuspuun siemenistä tehtyä teetä on käytetty astman ja muiden hengitystiesairauksien hoidossa. Länsimaissa rohdoksella ei ole ollut perinneikäyttöä.

Nykyään neidonhiuspuun lehtiutetta sisältäviä valmisteita markkinoidaan Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa dementiaan ehkäisyyn ja hoitoon, muistin parantamiseen, katkokävelyyn, korvien soimiseen ja huimaukseen. Vaikka rohdosta suositetaan myös makuladegeneraation eli keskisen silmänpohjan ikäräppöön ja impotenssin hoitoon, ei Lääkelaitos ole näitä käyttöaiheita hyväksynyt.

Muistihäiriöt

Neidonhiuspuun lehtiututeilla on tehty useita kymmeniä lumekontrolloituja tutkimuksia dementiaa potilaille. Näistä on julkaistu kolme systemaattista katsausta tai meta-analyysia (4, 5 ja 6). Useimpien tutkimusten mukaan lievää tai keskivaikeaa vaskulaarista tai Alzheimerin dementiaa sairastavien potilaiden kognitiivinen taso ja sosiaalinen toimintakyky säilyivät neidonhiuspuu-uutetta saaneissa potilasryhmässä parempana kuin lumeryhmässä. Erot olivat tilastollisesti merkitseviä, mutta pieniä, joten niiden kliininen merkitys jää epäselväksi. Useissa tutkimuksissa oli paljon puutteita, ja laadukkaissakin tutkimuksissa potilaiden kliininen tila huononi lääkäreiden arvion mukaan saman verran hoito- ja lumeryhmissä (7).

Vuonna 2002 laadittu Cochrane-katsaus päättyi siihen, että neidonhiuspuu-uute saattaa parantaa dementiaa potilaiden kognitiivista tasoa, mutta lopullisten johtopäätösten tekemiseksi tarvitaan lisätutkimuksia

(8). Yhdysvaltain kansanterveyslaitos (*US National Institutes of Health, NIH*) on aloittamassa tutkimusta, jossa 3 000:lle yli 75-vuotiaalle henkilölle annetaan vakioitua neidonhiuspuu-uutetta 240 mg päivässä dementiaan ehkäisyyn.

Lisätutkimuksen tarvetta puoltaa myös se, että kahden parhaimman tutkimuksen tulokset dementiaa potilailla ovat ristiriitaisia (7, 9). JAMAssa julkaistussa tutkimuksessa (n = 309) joka kolmannella neidonhiuspuu-uutetta saaneella potilaalla kognitiivinen taso kohentui puolen vuoden aikana niin, että se merkitsi kuuden kuukauden viivettä dementiaan etenemisessä (7). Vuonna 2000 julkaistussa, hollantilaissa tutkimuksessa (n = 214) neidonhiuspuu-uute ei aiheuttanut mitään muutoksia potilaiden tilassa puolen vuoden hoidon aikana (9). Tähän negatiiviseen tulokseen on saattanut vaikuttaa se, että tutkimusryhmään oli hyväksytty myös normaaliin ikääntymiseen liittyvästä muistin huononemisesta, ei ainoastaan varsinaisesta dementiaa, kärsiviä vanhuksia. Uusimpien tutkimusten mukaan neidonhiuspuu-uute ei vaikuta normaaliin ikääntymiseen liittyvään muistin heikkenemiseen (10) eikä paranna terveiden keski-ikäisten muistia (11).

Neidonhiuspuu-uutevalmisteilla ei ole tehty vertailututkimuksia Alzheimer-lääkkeiden kanssa. Eräissä tutkimuksissa on verrattu kahdesta lumekontrolloidusta ginkgotutkimuksesta saatuja tuloksia neljään lumekontrolloituun koliiniesteriä estäjä tutkimukseen (12). Tutkijat päättelivät, että vakioitujen ginkgotuotteiden vaikutus dementiaa potilaille on verrattavissa antikolinesteriä vaikuttamiseen.

Katkokävely

Kroonisen alaraajaiskemian eli katkokävelyn oireiden lievittämisessä neidonhiuspuu-uutella on tehty kymmenkunta kliinistä tutkimusta, joista on julkaistu kaksi meta-analyysia. Toisen mukaan rohdosuute lisää vähän, mutta tilastollisesti merkittävästi klaudikaatiomatkaa luumiseen verrattuna (13). Toisen mukaan tutkimuksia ja potilaita oli liian vähän johtopäätösten tekemiseksi (14).

Tinnitus, makuladegeneraatio ja impotenssi

Vuonna 1999 julkaistun systemaattisen katsauksen mukaan ginkgotuotteella saattaa olla positiivista vaikutusta korvien soimiseen eli tinnitukseen (15). Tämän jälkeen on kuitenkin BMJ:ssä julkaistu laaja, lumekontrolloitu tutkimus, jossa rohdoksella ei todettu mitään vaikutusta korvien soimiseen (16). Yhdessä pienessä (n = 20) ja vanhassa lumekontrolloidussa tutkimuksessa neidonhiuspuu-uute hidasti hieman makuladegeneraation etenemistä (17). Sen sijaan impotenssin hoidosta ei ole julkaistu yhtään lumekontrolloitua tutkimusta.

Annostus

Vakioidulla neidonhiuspuun lehtiututeella ei ole tehty kunnollisia annos-vaikutustutkimuksia. Useimmista kliinisistä tutkimuksista on käytetty 120–240 mg päiväannosta, jota myös Saksassa suositetaan dementiaan hoitoon 2–3 annokseen jaettuna vähintään 8 viikon ajan (3). Mahdollinen positiivinen vaikutus ilmenee vasta usean viikon säännöllisen käytön jälkeen. Katkokävelyn hoitoon suositetaan 120–160 mg vakioitua lehtiutetta päivässä.

Turvallisuus

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa vakioiduilla neidonhiuspuu-uutevalmisteilla on todettu vain vähän ja vähäisiä haittavaikutuksia: vatsavaivoja, päänsärkyä ja allergisia iho-reaktioita. Uute saattaa vaikuttaa verenhiyytymiseen ja pidentää vuotoaika (18). Kirjallisuudessa on julkaistu joitakin tapauselostuksia, joissa uutteen käytön yhteydessä on todettu spontaani aivoverenvuoto ilman trauma tai muuta samanlaisesta lääkitystä (19, 20 ja 21). Neidonhiuspuu-uutteen on kymmenessä tapauksessa epäilty provosoineen epileptisen kohtauksen, joskin kaikissa syy-yhteys oli epävarma (22, 23).

Neidonhiuspuu-uutetta sisältäviä valmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti antikoagulanttien kanssa, sillä rohdos voimistaa lääkkeitä hyytymistä estävää vaikutusta (18). Myöskin säännöllisen tulehduskipulääkityksen kanssa ginkgovalmistei-

ta tulee käyttää varoen. Eräissä tapauksessa rohdoksen ja asetyylisalisyylihapon samanaikaisen käytön on epäilty aiheuttaneen vakavan silmänsisäisen verenvuodon yhden viikon rohdoskäytön jälkeen (24).

Käsittelemätön neidonhiuspuun lehti sisältää voimakkaasti allergisoivia ginkgolidihappoja, joiden takia tuore lehti saattaa aiheuttaa vaikean allergisen reaktion. Vakioituissa ginkgo-valmisteissa ginkgolidihappoja saa olla enintään 5 ppm. Siemenien syönti voi aiheuttaa vakavan myrkytyksen, koska ne sisältävät 4-metoksyipyridoksiinia.

Pohjois-Amerikassa markkinoilla olleiden neidonhiuspuuvalmisteiden on epäilty sisältäneen pieniä määriä kolkisiinia (25). Kolkisiini on vanha kihtilääke, joka on eläimillä teratogeeninen ja suurina annoksina on ihmisille toksinen. Neidonhiuspuun lehdet eivät sisällä kolkisiinia, joten aine on todennäköisesti joutunut uutevalmisteisiin virheellisestä raaka-aineesta tai valmistuksen yhteydessä (26).

Neidonhiuspuu-uutteen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana ei suositella, koska riittävää tietoa sen turvallisuudesta ei ole saatavilla. Leikkauspotilaita hoidettaessa tulee huomioida rohdoksen vaikutus veren hyytymiseen ja sen mahdolliset yhteisvaikutukset anestesiassa käytettävien lääkkeiden kanssa. Neidonhiuspuu-uutteen käyttö suositetaan lopettavaksi viimeistään kolme vuorokautta ennen anestesiaa (27).

Kirjallisuus

- Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Rational Phytotherapy. Springer 1998. ss. 38 – 50.
- Enkovaara A-L. Potilaasi saattaa käyttää neidonhiuspuu-uutevalmistetta – mitä sinun tulisi tietää tästä rohdosvalmisteesta? SLL 2000; 10: 1118 –1120.
- Blumenthal M, Busse W, Goldberg A ym. The complete Commission E monographs; Therapeutic guide to herbal medicines. American Botanical Council, Austin Texas, 1998. ss. 136-138.
- Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. Br J Clin Pharmacol 1992; 34: 352 – 358.
- Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. Arch Neurol 1998; 55: 1409 - 1415.

Vakioitu neidonhiuspuu-uutevalmiste saattaa annoksella 120–240 mg/vrk hie-
man hidastaa kognitiivisten toimintojen huononemista dementiapotilailla 6–12
viikon säännöllisen käytön jälkeen. Suositettu annostus perustuu kokemukseen
eikä annos–vaikutustutkimuksiin. Enintään vuoden kestäneissä tutkimuksissa
potilailla on todettu vain vähän ja vähäisiä haittavaikutuksia. Verenvuotosai-
rauksista kärsivien, antikoagulantteja käyttävien ja kirurgisiin toimenpiteisiin
valmistuvien henkilöiden ei tule käyttää neidonhiuspuuvalmisteita, sillä rohdos
vaikuttaa veren hyytymiseen.

- Ernst A, Pittler MH. Ginkgo biloba for dementia. A systematic review of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Drug Invest 1999; 17: 301 - 308.
- Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. JAMA 1997; 278: 1327 - 1332.
- Birks J, Grimley E, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software (tehty 26.8.2002).
- van Dongen MC, van Rossum E, Kessel AG ym. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-related memory impairment: new results of a randomized clinical trial. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 1183 – 1194.
- Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R. Ginkgo for memory enhancement. A randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 835 – 840.
- Moulton PL, Boyko LN, Fitzpatrick JL, Petros TV. The effect of Ginkgo biloba on memory in healthy male volunteers. Physiol Behav 2001; 73: 659 – 665.
- Weitbrecht A. Cholinesterase inhibitors and Ginkgo extracts – are they comparable in the treatment of dementia? Comparison of published placebo-controlled efficacy studies of at least six months' duration. Phytomedicine 2000; 6: 393 – 401.
- Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2000; 108: 276–281.
- Moher D, Pham B, Aulsebrook M, Saez A, Hood S, Barber GG. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. Drugs 2000; 59: 1057 – 1070.
- Ernst E, Stevinson C. Ginkgo biloba for tinnitus: a review. Clin Otolaryngol 1999; 24: 164 - 167.
- Drew S, Davies E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. Br Med J 2001; 322: 1 – 6.
- Leibuisson DA, Leroy L, Rigal G. Treatment of senile macular degeneration with ginkgo biloba extract. A preliminary double-blind drug vs. placebo study. Presse Med 1986; 15: 1556 – 1558.
- Vaas LPJ, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo or ginseng: Nature of the evidence. Ann Pharmacother 2000; 34: 1478 – 1482.
- Rowen J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic ginkgo biloba ingestion. Neurology 1996; 46: 1775 - 1776.
- Gilbert GJ. Ginkgo biloba. Neurology 1997; 48 : 1137.
- Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. Lancet 1998; 352: 36.
- Gregory PJ. Seizure associated with Ginkgo biloba? Ann Intern Med 2001; 134: 344.
- Bruhn JG. Scientific reporting of unscientific data – A case of Ginkgo biloba been miscredited. Phytomedicine 2003; 10: 358.
- Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of ginkgo biloba extract. N Engl J Med 1997; 336: 1108.
- Petty HR, Fernando M, Kindzelskii AL ym. Identification of colchicine in placental blood from patients using herbal medicines. Chem Res Toxicol 2001; 14: 1254 – 1258.
- Li W, Sun Y, Fitzloff JF, van Breemen RB. Evaluation of commercial ginkgo and echinacea dietary supplements for colchicine using liquid chromatography – tandem mass spectrometry. Chem Res Toxicol 2002; 15: 1174 – 1178.
- Ang-Lee MK, Moss J, Yan C-S. Herbal medicines and perioperative care. JAMA 2001; 286: 208 – 216.

Ilmoitetut vaaratilanteet vuonna 2002

Käytössä ja markkinoilla on tarjolla tuhansia erilaisia terveydenhuollon käyttöön tarkoitettuja laitteita ja tarvikkeita ja uusia tuotteita tulee jatkuvasti kauppaan. Terveystenhuollon yksiköiden laitteista voi olla iältään hyvinkin vaihtelevaa ja peräisin eri valmistajilta. Toimintaperiaatteeltaan hieman erilaisia laitteita voidaan käyttää rinnakkain. Laitteiden ja tarvikkeiden sovellukset ovat monissa tapauksissa kriittisiä, jolloin vika tai toimintahäiriö yleensä johtaa vakavaan vaaratilanteeseen ja uhkaa potilaan terveyttä. Läkelaitoksen saamien vaaratilanneilmoitusten mukaan terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden aiheuttamien vakavien tapausten lukumäärä näyttää kuitenkin olevan pieni Suomessa – vain muutamia kymmeniä vuosittain.

Terveystenhuollon laitteet ja tarvikkeet on lähtökohtaisesti suunniteltava ja valmistettava siten, etteivät ne valmistajan tarkoittamassa käytössä vaaranna potilaan tai muun henkilön terveydentilaa tai jos riskejä ei voida täysin poistaa, niiden on oltava hyväksyttävissä potilaan saamaan hyötyyn nähden. Suunnittelu- ja valmistusprosessien sekä tuotteissa käytettyjen materiaalien ja komponenttien on vastattava yleisesti tunnettua alan teknistä tasoa. Näistä ennakkovaatimuksista huolimatta kliininen käytäntö jää usein ainoaksi todelliseksi "testauslaboratorioksi", jossa uusien tuotteiden ominaisuudet (turvallisuus, suorituskyky, toimivuus, kestävyys sekä käytettävyyden lopulta koetellaan. Vaaratilanteet antavat palautetta erityisesti laitteiden ja tarvikkeiden turvallisuudesta ja siihen vaikuttavista tekijöistä.

Vaaratilanne käsiteltävä huolella ennen ilmoittamista

Vaaratilanne voi johtua tuotteesta jo ennen varsinaista käyttöönottoa piilevästä ominaisuudesta, jonka taustalla voi olla tahaton suunnitteluvirhe tai valmistuksen, pakkaamisen, varastoinnin tai kuljetuksen aikainen poikkeama. Taustalla voi myös olla laitteen tai tarvikkeen normaali ikääntyminen ja käytön aiheuttamat muutokset suorituskyvyssä tai muissa ominaisuuksissa, satunnainen

komponenttivika (jopa uusissa laitteissa), huolimaton tai laiminlyöty toimintakunnon tarkastus, virheellinen huolto tai kalibrointi, "omat viritykset" sekä tahattomat käyttövirheet tai käyttötarkoituksen vastainen käyttö. Useimmiten vaaratilanne syntyy toisistaan riippumattomien osatekijöiden yhteisvaikutuksesta (laitteiden ominaisuudet, niiden keskinäinen yhteensopivuus, käyttötilanne ja -ympäristö, potilaan terveydentila, henkilöstön kokemus jne.). Vaaratilanteen perimmäisen syyn selvittäminen ei ole välttämättä kovin helppoa tai yksikäsitteistä.

Vaaratilanteiden huolellinen arviointi ja niistä ilmoittaminen ovat kuitenkin omiaan vähentämään ja jopa mahdollisesti estämään vastaavanlaiset tilanteet ei ainoastaan kyseisessä yksikössä vaan myös muualla – maailmanlaajuisestikin. Vain jaettu tieto auttaa oppimaan näistä tapauksista. Tämän vuoksi on tärkeää, kuten laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista velvoittaa, että käyttäjät ilmoittavat terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden aiheuttamista terveyttä vaarantaneista tapauksista viipymättä sekä Läkelaitokselle että tuotteen valmistajalle tai sen edustajalle Suomessa.

Ennen ilmoittamista vaaratilanteen taustalla olleiden tapahtumien kulku ja mahdolliset syyt on aiheellista käsitellä yksikön sisällä mahdollisimman pian tapauksen jälkeen.

Laite tarvikkeineen ja pakkauksineen on myös säilytettävä mahdollisia lisätutkimuksia varten.

Tapauksen käsittelyn ja ilmoitustarpeen arvioimisen kannalta seuraavien kysymysten läpikäynti on hyödyllistä: 1) kuoliko tai vammautui potilas tai muu henkilö tai olisiko hän voinut toisessa vastaavassa tilanteessa kuolla tai hänen terveydentilansa heiketä huomattavasti; 2) johtui vaaratilanne laitteen tai tarvikkeen ominaisuuksien tai suorituskyvyn muutoksesta, riittämättömistä tai vääristä merkinnöistä tai puutteellisista käyttöohjeista; 3) onko vastaavia tilanteita tapahtunut aiemmin tai voisiko tilanne toistua helposti; 4) onko laitteita ja tarvikkeita säilytetty, käytetty ja huollettu valmistajan ohjeiden mukaan ja 5) ovatko käyttäjien koulutus ja kokemus riittäviä? Vastaukset näihin antavat viitteitä siitä, onko vaaratilanteen ensisijainen syy laitteesta tai tarvikkeesta sinänsä vai onko terveydenhuollon organisaation käytännöissä tai toimintaohjeissa puutteita, joita olisi aiheellista muuttaa ja ottaa huomioon laatujärjestelmiä kehitettäessä. Vakavasta vaaratilanteesta (ts. laitteen tai tarvikkeen epäillään johtaneen vaaratilanteeseen ja tapaukseen liittyi kuolema, pysyvä terveydellinen vamma tai haitta, tai tilanne edellytti hoitoa tai muuta lääketieteellistä toimenpidettä kuoleman tai pysyvän terveyshaitan

ehkäisemiseksi) on aina ilmoitettava. Läheltä piti -tapauksen huolellinen oma-arviointi ennen ilmoittamista esimerkiksi edellä esitettyjen kysymysten avulla on suositeltavaa.

Laiteturvallisuus ei ole ongelma

Vuonna 2002 Lääkelaitos sai kotimaisilta käyttäjiltä 51 vaaratilanneilmoitusta, valmistajilta 118 ja Euroopan talousalueen laitevalvontaviranomaisilta 148 ilmoitusta. Näistä 317 ilmoituksesta 92 koski Suomessa tapahtunutta vaaratilannetta – kolmessa tapauksessa ilmoitus saatiin sekä käyttäjältä että valmistajalta. Suomalaisia tapauksia koskevista ilmoituksista 48 liittyi vakavaan tapaukseen (ml. viisi kuolemantapaus), 42 läheltä piti -tapaukseen ja kaksi olivat muita ilmoituksia. Kuvassa 1 on esitetty suomalaisten vaaratilanneilmoitusten lukumäärät laitekategorioittain jaoteltuna sen mukaan, oliko ilmoittamisen syynä kuolemantapaus, vakava vaaratilanne, läheltä piti -tilanne tai muu ilmoitus.

Kuolemantapaukset ovat harvinaisia, eikä sen vuoksi minkään laiteryhmän tai yksittäisten laitteiden tai tarvikkeiden vaarallisuutta voi erityisesti korostaa. Monet vaaratilanteet ovat tietyssä laajuudessa en-

nakoitavissa – niin sydäntahdistimia kuin tekoniveliä joudutaan vaihtamaan ennenaikaisesti, ja katetrit murtuvat toisinaan käytön aikana. Kaksi vuoden 2002 kuolemantapauksista liittyi katetriin käyttöön vaativissa toimenpiteissä (koronaariporaus ja aivojen verisuonten embolisaatio). Kolmannessa tapauksessa potilaan elvytys viivästyí defibrilaattorin vian vuoksi. Loput kaksi tapausta liittyivät lepositeiden käyttöön sängyssä, joka voi muodostaa kohtalokkaan yhdistelmän nukkuvalla potilaalle. On varsin ilmeistä, että saadut vaaratilanneilmoitukset eivät anna täysin tarkkaa kuvaa terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden suoraan aiheuttamien todellisten vaaratilanteiden laajuudesta ja seurauksista, mutta saatu kuva on varmasti todenperäinen – vakavia vaaratilanteita on ollut vähän, ja laiteturvallisuustilanne on Suomessa hyvä tällä hetkellä.

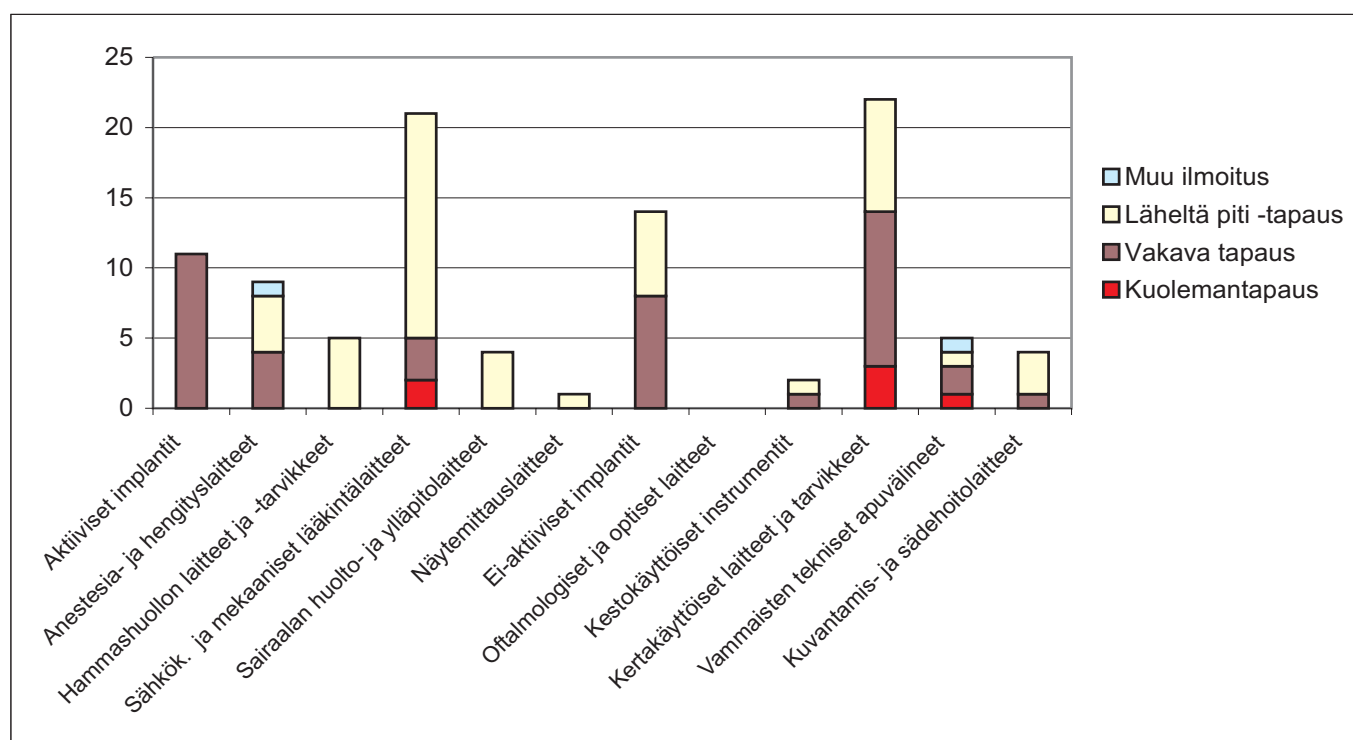
Viranomaisten lähettämässä ilmoituksissa sekä niissä valmistajien ilmoituksissa, jotka eivät suoraan koskeneet suomalaista tapaus, tiedotettiin laite- tai tarvikemallien tai tiettyjen valmiste-erien markkinoilta tai käytöstä poistoista teknisistä tai lääketieteellisistä syistä (104 ilmoitusta) tai tuotteille tehtävistä korjauksista toimenpiteistä niiden turvalli-

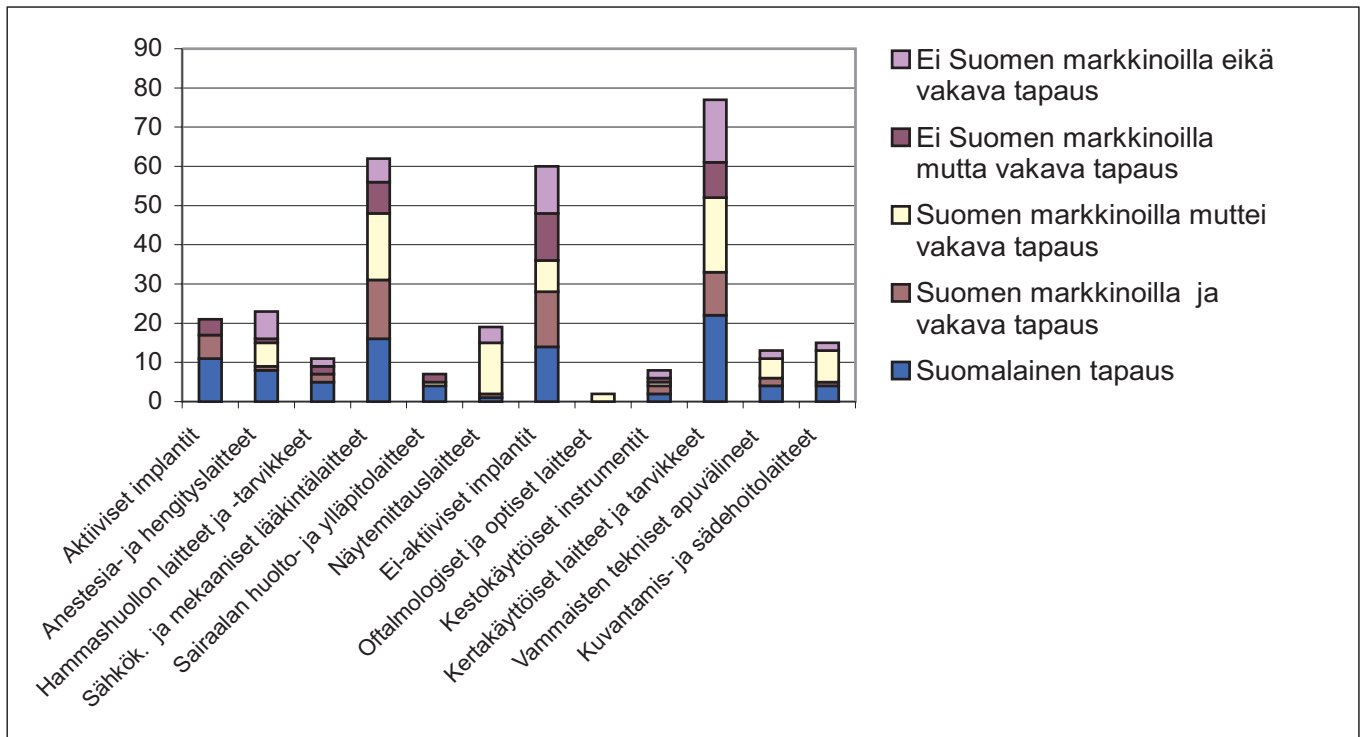
suuden parantamiseksi (76). Vaaratilanteiden taustoista tai tehdyistä selvityksistä, viranomaisten tekemistä päätöksistä sekä yksittäistä ulkomaisista potilastapauksista tiedotettiin 45 ilmoituksessa. Näistä 255 ilmoituksesta 136 (53 %) koski Suomen markkinoilla olevia tuotteita ja 55 ilmoituksen taustalla oli myös vakava vaaratilanne. Muut 119 ilmoitusta eivät koskeneet suoraan Suomen markkinoilla olevia tuotteita – vakava vaaratilanne oli näistä 39 ilmoituksen taustalla. Kuvassa 2 on esitetty Lääkelaitoksen saamien vaaratilanneilmoitusten lukumäärät jaoteltuna laitekategorioittain sen mukaan, liittyikö ilmoitus suomalaiseen tapaukseen (ks. kuva 1), Suomen markkinoilla olevaan tuotteeseen tai tuotteeseen, jota ei ole Suomen markkinoilla. Ilmoitukset on eritelty myös tapauksen vakavuuden mukaan.

Piilevät riskitekijät löydettävä

Laitteita tai tarvikkeita käytettäessä on täysin odotettavaa, että ne toisinaan vikaantuvat ja niihin tulee satunnaisia toimintahäiriöitä. Tätä ei voi millään toimenpiteillä tai ohjeistamisella täysin estää. Käyttökoulutus, selkeät käyttö- ja toimintaohjeet ja laitteiden järjestelmällinen ylläpi-

Kuva 1. Suomalaisten vaaratilanneilmoitusten lukumäärät laitekategorioittain vaaratilanteen vakavuuden mukaan vuonna 2002





Kuva 2. Kaikkien vaaratilanneilmoitusten lukumäärät laitekategorioittain vuonna 2002

to ja huolto auttavat kuitenkin vähentämään vaaratilanteita. Laiteturvallisuuden varmistamisen kannalta on myös ratkaisevaa, ettei markkinoilla olevissa tai sinne tuotavissa tuotteissa ole piileviä vikoja, jotka voivat johtaa odottamattomiin vakaviin vaaratilanteisiin, tai jos ja kun

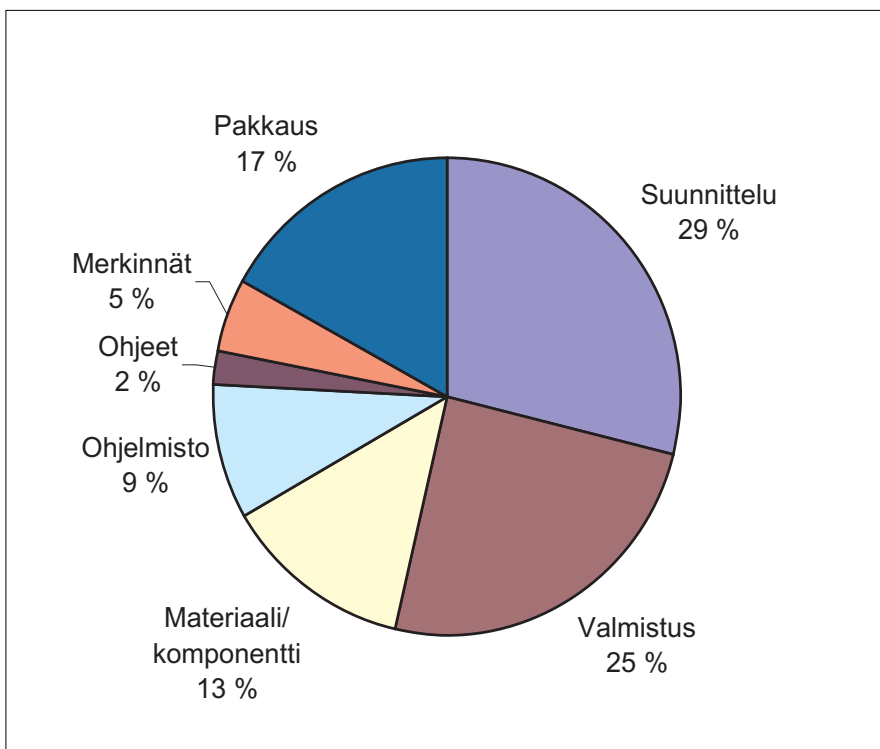
niitä havaitaan, valmistaja ja tarvittaessa viranomainen ryhtyy viivyttämättä toimenpiteisiin vakavien seurausten ehkäisemiseksi. Noin puolet kaikista viranomais- ja valmistajien ilmoittamista vakavista tapauksista voitiin yhdistää laitteen tai tarvikkeen ominaisuuteen, joka oli

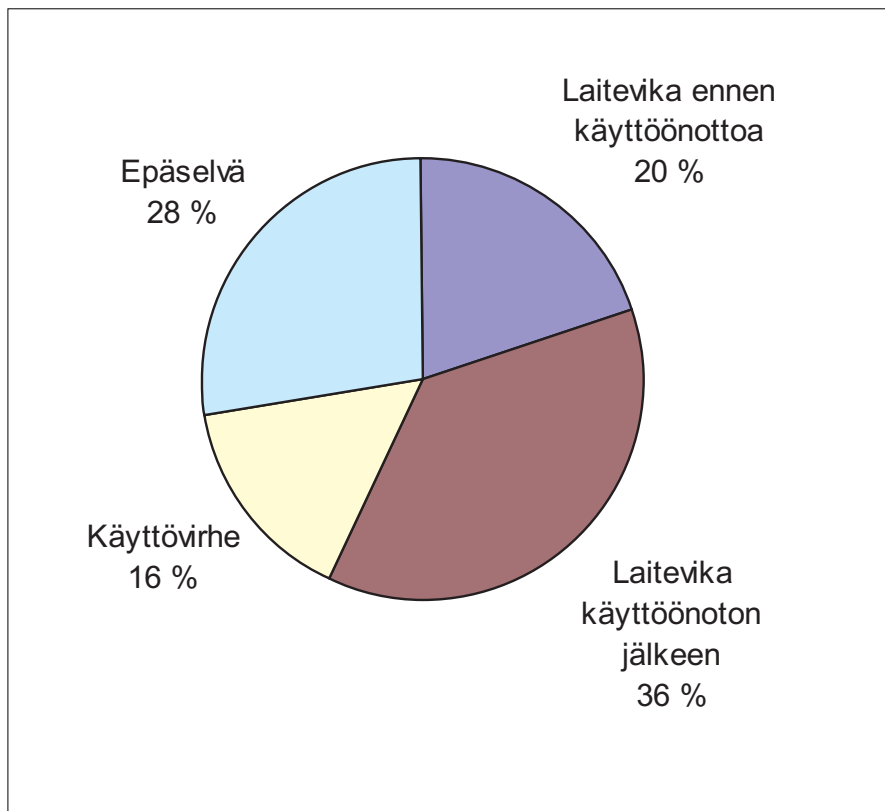
olemassa jo ennen sen varsinaista käyttöönottoa.

Kuvassa 3 on eritelty kaikkien tällaisten tapausten taustatekijät sen mukaan, johtuiko ilmoituksen taustalla ollut vaaratilanne ensisijaisesti laitteen tai tarvikkeen suunnittelusta tai valmistusprosessin aikaisesta poikkeamasta tai täsmällisemmin; oliko käytetyissä materiaaleissa tai komponenteissa jotain vikaa, toimiiko laitteen ohjelmisto tarkoitettulla tavalla, oliko pakkauksen steriiliys vaarantunut vai oliko siinä olevissa merkinnöissä virheitä tai oliko laitteen tai tarvikkeen merkinnöissä virheitä? Yleisiä suunnittelu- ja valmistusongelmia oli taustalla hieman yli puolessa tapauksista. Pakkauksen sekä materiaalin tai komponenttien ongelmat liittyivät vajaaseen kolmannekseen näistä ilmoituksista.

Noin 90 % niistä henkilövahingon aiheuttaneista vakavista tapauksista, joiden taustalla oli ennen käyttöönottoa oleva ominaisuus, vaaratilanne voitiin yhdistää puutteelliseen suunnitteluun, valmistusvirheeseen tai käytetyn komponentin tai materiaalin toimimattomuuteen tai sopimattomuuteen. Pakkauksen, ohjeiden tai merkintöjen virheet havaittiin yleensä ennen laitteen tai tarvikkeen käyttöönottoa. Meilläkin huomattiin muutama tällainen tapaus. Myöskään ohjelmistovirheistä vaka-

Kuva 3. Ennen käyttöönottoa tuotteissa olleet tekijät, jotka ovat myötävaikuttaneet vaaratilanteen syntyyn vuonna 2002





Kuva 4. Suomalaisten tapausten taustatekijöitä vuonna 2002

vaa vaaratilannetta ei yleensä synny. Laitteiden monimutkaistuessa ohjelmistovirheiden osuus vaaratilanteissa kasvaa varmasti lähivuosina, mutta liittykö niihin vakavia vaaratilanteita, jää nähtäväksi.

Koulutusta lisättävä

Kuvassa 4 on esitetty kaikkien suomalaisten tapausten taustatekijät sen mukaan, oliko ilmoituksen taustalla tuotteessa ennen käyttöönottoa oleva ominaisuus, käytön aikana syntynyt ominaisuus, käyttövirhe tai epäselväksi jäänyt tapaus. Puolet niistä ilmoituksista, joiden taustatekijä selvisi, luokiteltiin käytön aikana syntyneiksi vioiksi. Näistä 33 tapauksesta 14 oli erilaisia mekaanisia rikkoutumisia, yhdeksän sähköisiä vikoja ja 10 tapauksen taustalla (neljä vakavaa tapausta) oli puutteellinen huolto, virheellinen asennus tai korjaus. Vaaratilanteen synnä ei ollut siis laitteen varsinaisen käytön aikana syntynyt vika tai virhe, vaan muut toimenpiteet, jotka olivat todennäköisesti muuttaneet laitteen tai tarvikkeen ominaisuuksia. Selvä käyttöön liittyvä virhe voidaan osoittaa terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden vaaratilanteen syyksi noin 10–20 % tapauksista, mikä oli

tilanne myös vuonna 2001. Huollon tai käytön aikainen virhe on yleensä tahaton ja sen taustalla voi olla puutteellinen koulutus tai vähäinen kokemus. Terveydenhuollon yksiköiden on varmistuttava siitä, että henkilöstöllä on riittävä kokemus ja käyttökoulutus, mitä myös järjestelmällisesti ylläpidetään.

Lopuksi on hyvä muistaa, että nyt yksittäisinä ja käyttöön liittyvinä tapauksina pidetyt toimintahäiriöt tai rikkoutumiset (esim. tekonivelen pinnoitteen ennenaikainen vaurioituminen tai tiettyjen tahdistinmallien viat) voivat lopulta osoittautua piileviksi, laitteessa jo ennen käyttöönottoa oleviksi ominaisuuksiksi. Myös tämän vuoksi on erittäin tärkeää, että kaikista terveydenhuollon laitteissa ja tarvikkeissa havaituista ongelmista, erityisesti kun niihin liittyy ilmeinen terveysriski, tiedotetaan niin valmistajalle kuin laitevalvontaviranomaiselle. Rakentavan yhteistyön avulla laiteturvallisuutta voidaan pitää korkealla tasolla Suomessa myös tulevaisuudessa.

Kirjallisuutta

Sievänen H. Ilmoitetut vaaratilanteet vuonna 2001. TABU 2002.2:22-25.

Sievänen H. Käyttäjän velvollisuudet terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden vaaratilanteiden käsittelyssä. Lautupala 2002/2:14-17.

Sievänen H. Sydämentahdistinten viat, häiriöt ja vaaratilanteet. Suom Lääkäril 42/2002:4207-4211.

Sievänen H. Defibrillaattorien käyttöohjeet, näyttö- ja ääniviestit sekä vaaratilanteet. TABU 2003.2:24-26.

Uusia määräyksiä ja suosituksia rintaimplanteista EU:n alueella

Nykyisin markkinoilla on useita erilaisia rintaimplantteja. Useimmissa on silikonikuori, jonka sisältönä on silikonigeeli, suolaliuos, hydrogeeli tai soijaöljy. Niiden odotettua kestoikää, kiinteyttä tai molekyylien kulkeutumista koskevat ominaisuudet vaihtelevat. Silikonigeeli-implantteihin liittyvistä terveysriskeistä on käyty eniten keskustelua julkisuudessa. Rintaimplantteja käytetään sekä korjaavassa kirurgiassa että kosmeettisista syistä plastiikkakirurgiassa.

Ensimmäisiä rintaimplantteja asennettiin naisille jo 60-luvun alkupuolella. Vaikka laajamittainen implanttien asentaminen alkoi vasta parikymmentä vuotta sitten, keskustelu niiden haitoista ja hyödyistä käynnistyi vasta vähän yli kymmenen vuotta sitten. Tähän vaikuttivat lukuisten naisten kokemat haitat ja komplikaatiot, jotka johtivat USA:ssa ryhmäkanteeseen eräitä valmistajia vastaan ja korvausten sovittelumenettelyyn. Rintaimplantin aiheuttamia yleisiä haittoja ovat mm. painon tunne, kovettumat, kapseloitumiset, repeämät ja niiden aiheuttamat kivut. Epäilyt kudokseen mahdollisesti tihkuneen silikonin pitkäaikaisvaikutuksista ovat käynnistäneet erilaisia tutkimuksia kaikkialla.

EU:ssa on seurattu rintaimplantteista tehtyjä tutkimuksia ja maailman tilannetta usean vuoden ajan. Euroopan parlamentille osoitettiin vuonna 1998 vetoausta, joissa vaadittiin silikonigeeli-implanttien kieltämistä. Vetoausten pohjalta parlamentti teetti selvityksen silikonimplanttien, erityisesti rintaimplanttien terveysriskeistä. Tutkimus vahvisti, ettei silikonigeelisten rintaimplanttien ja sairauksien välisestä yhteydestä ole tieteellisiä todisteita. Siinä todettiin kuitenkin, että ongelmia aiheuttivat pääasiallisesti

tuotemalli ja muut ominaisuudet. Ongelmat liittyivät lähinnä vuotoon, kapselikontraktuuraan ja kuoren repeämiseen.

Komission, parlamentin ja kansallisten viranomaisten välisissä keskusteluissa on päästy laajaan yksimielisyyteen yhteisön politiikasta, jonka mukaan nykyinen lääkintälaitteita koskeva lainsäädäntö pidetään voimassa, mutta suositellaan otettavaksi käyttöön erityistoimia käyttäjälle/potilaille annettavan tiedon, jäljittämisen ja valvonnan, laadunvalvonnan ja -varmistamisen sekä keskeisen tutkimuksen lisäämiseksi ja parantamiseksi. Parlamentin ja komission yhtäaikaista toimintaa potilaan/asiakkaan turvallisuuden lisäämiseksi onkin tuottanut nopeasti erilaisia toimenpide-ehdotuksia ja suosituksia. Lisäksi rintaimplanttien riskiluokka on muutettu laadun ja turvallisuuden arvioinnin parantamiseksi.

Toimenpiteet EU:ssa

Direktiivi rintaimplanttien uudelleen luokittelusta

Euroopan yhteisöjen komissio on antanut 3.2.2003 direktiivin 2003/12/EY rintaimplanttien uudelleen luokittelusta. Sen nojalla rintaimplantit muutetaan luokasta II b

vaativampaan riskiluokkaan III luokkaan kuuluviksi tuotteiksi poiketen lääkinnällisiä laitteita koskevista luokittelusäännöistä (Direktiivi 93/42/ETY 11 artikla ja liite IX). Uudistuksella pyritään parantamaan rintaimplanttien laatua edellyttämällä ilmoitetuilta laitoksilta rintaimplanttien suunnitteluasiakirjojen arviointia.

Ennen 1.9.2003 markkinoille saatetut rintaimplantit täytyy arvioida uudelleen 1.3.2004 mennessä. Jäsenvaltioiden on julkaistava direktiivin edellyttämät säädökset viimeistään 1.8.2003 ja niitä on sovellettava 1.9.2003 alkaen.

Tiedonanto rintaimplantteihin liittyvistä toimenpiteistä 15.11.2001 ja valmisteluasiakirja jäsenvaltioiden hyväksymistä kansallisista toimenpiteistä 14.2.2003

Komission neuvoa-antavan tiedonannon keskeinen sisältö käsittää rintaimplantteja koskevat olennaiset turvamääräykset ja vaatimustenmukaisuuden arviointijärjestelmät sekä rintaimplanttien hankkimista harkitseville naisille tarjottavat tiedot. Komission suositukset tähtäävät rinnakkaisiin toimenpiteisiin; riittävän ja asianmukaisen tiedon antamiseen käyttäjille, ohjeita potilaan suostumusmenettelyyn, mainontaan koh-

distuvia vaatimuksia sekä yleisesti implantin asennuksen jälkeistä seurantaa ja jäljittämistoimenpiteitä.

Valmisteluasiakirjassa käsitellään kansallisia toimenpiteitä, jotka liittyvät potilaan tietoiseen suostumukseen, kansallisiin rekistereihin ja rintaimplantteja koskevaan mainontaan.

Euroopan parlamentin mietintö

Parlamentti hyväksyi mietinnön A5-0008/2003, 13.2.2003, jossa otettiin kantaa komission tiedonantoon rintaimplantteihin liittyvistä toimenpiteistä. Siinä suositetaan muun muassa, että implanttien asentaminen alle 18-vuotiaille naisille sallittaisiin vain lääketieteellisin perustein. Parlamentti vaatii myös markkinoinnin valvonnan tehostamista väärin ja harhaanjohtavien tietojen ehkäisemiseksi. Se ei vaadi rintaimplanttien täydellistä kieltämistä, mutta kannattaa erityis toimia, joilla parannetaan käyttäjälle implanteista annettavaa tietoa. Mietinnössä ehdotetaan myös, että rintaimplanttien ja -leikkausten mainonta suurelle yleisölle tulisi kieltää. Parlamentti hyväksyi mietintöön tarkistuksen, joka vaatii ottamaan käyttöön implantin saajalle tarkoitettua potilaskortin, josta käy selville implantin erityisominaisuudet ja leikkauksen jatkotoimenpiteet.

Parlamentin ja komission suositukset koskevat jäsenvaltioiden kansalliseen toimivaltaan kuuluvia asioita, joten mahdollisuudet yhteisötason toimenpiteiden hyväksymiseen ovat vähäiset.

Tilanne Suomessa

Useat komission ja parlamentin suosituksista ovat sellaisia, että niiden toteuttaminen vaatii Suomessa poliittista päätöksentekoa ja lainsäädäntötoimia, kuten leikkauksia koskevat alaikärajat, mainonnan kieltä ym. Suosituksissa keskeistä on puolueettoman ja riittävän tiedon antaminen asiakkaalle hyvissä ajoin ennen rintaimplantin asentamista. Luottamuksellisen keskustelun käyminen implantin saajan ja leikkaavan lääkärin välillä on tärkeää ennen leikkauspäätöksen tekemistä. Se luo hyvän pohjan pitkäaikaisen hoitosuhteen syntymistä varten.

Lääkelaitoksen toimivaltaan kuuluvat tiedonannon toimenpide-ehdotuksista ne, jotka liittyvät markkinoille saatettujen rintaimplanttien valvontaan, vaaratilanteisiin sekä rintaimplanttien markkinoinnin asianmukaisuuden valvontaan.

Vaaratilanteet

Vaaratilannerekisteriin on Suomesta ilmoitettu vain yksi rintaimplanttia koskenut vaaratilanne. Kysymyksessä oli vuonna 1973 asennettu implantti, joka rikkoutui vuonna 1997. Ilmoitusten puuttuminen ei kuitenkaan välttämättä merkitse sitä, etteikö vastaavia tapauksia olisi Suomessa sattunut enemmänkin. Ilmoituksia on ehkä jäänyt epähuomiossa tekemättä, koska ei ole ymmärretty, että kyseessä on ollut ilmoituksen tekemistä edellyttävä vaaratilanne. Esimerkkinä vakava vaaratilanne - käsitteen soveltamisesta rintaimplantteihin voidaan mainita uusintaleikkaus, joka joudutaan tekemään implantin aiheuttaman haitan tai muutoksen takia. Tällaisesta tapahtumasta tulee tehdä ilmoitus Lääkelaitoksen vaaratilannerekisteriin. Ilmoitusta ei tarvitse tehdä sellaisesta uusintaleikkauksesta, johon on päädytty implantin koon muutoksen tai väärän asennuksen takia, eikä sellaisesta infektiosta, jonka aiheuttajana on muu kuin itse implantti.

Vaaratilanteen selvittäminen on ensisijaisesti valmistajan vastuulla. Lääkelaitos seuraa toimenpiteiden riittävyttä, osallistuu tarvittaessa selvitykseen ja arvioi tilannetta ja tiedottamisen tarvetta.

Vaaratilanneilmoitusten avulla Lääkelaitos saa arvokasta tietoa myös implanteista, niiden turvallisuudesta ja vaatimusten mukaisuudesta sekä niistä seikoista, jotka ovat syynä tai myötävaikuttaneet tarvikkeen/laitteen käytön yhteydessä tapahtuvien ennakoimattomien ja ei-toivottujen tilanteiden syntymiseen.

Käytön seuranta

Lääkelaitos ylläpitää implanttirekisteriä, johon kerätään tietoa ortopedisistä proteeseista ja hammasimplanteista. Rekisteri voidaan tarvittaessa laajentaa koskemaan myös muita implantteja. Lääkelaitos ei ole pi-

tänyt tarkoituksenmukaisena kerätä rekisteriin tietoja rintaimplanteista, koska niiden turvallisuuden ja kestävyuden seurannasta ei katsota olevan erityistä hyötyä aineiston pienyyden sekä liian suuren muuttujamäärän takia.

Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista velvoittaa terveydenhuoltoyksiköt jo nyt ylläpitämään rekisteriä kaikista pysyvästi käyttöön tulevista ihmisille tarkoitetuista implanteista. Näiden rekisterien avulla yksiköt voivat nopeasti jäljittää varastoissa olevat tuotteensa sekä tarvittaessa myös implantin saaneet asiakkaansa.

Lääkelaitos tulee tänä vuonna aktiivisesti seuramaan rintaimplanttien mainontaa ottaen huomioon parlamentin vaatimuksen rintaimplanttien markkinoinnin varmistamisesta väärin ja harhaanjohtavien tietojen ehkäisemiseksi.

Tuotekehittelystä, tiukentuneista vaatimuksista ja valvonnasta huolimatta rintaimplantit voivat aiheuttaa vaaratilanteita. Niillä voi olla haittavaikutuksia kuten muillakin vierasesineillä, joita asennetaan elimistöön. On todennäköistä, että implantit joudutaan uusimaan jossakin elämän vaiheessa. Implanttien hyödyt ja odotukset lopputuloksesta ovat yleensä subjektiivisia. Tästä syystä on erittäin tärkeää, että niiden hyödyistä ja riskeistä kerrotaan etukäteen riittävästi. Asianmukaisen tiedon antaminen on hyvän ja jatkuvan hoitosuhteen edellytys.

*Lue lisää komission nettisivulta
[http://europa.eu.int/comm/enterprise/
medical_devices/](http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/)*

Suun terveydenhuollon hygieniaopas ajanmukaistettu

Robin Lindén, ylitarkastaja
Terveydenhuollon laitteet ja
tarvikkeet -osasto, Lääkelaitos

Lääkelaitos on päivittänyt oppaan hygieniakäytännöistä hammaslääkärin vastaanotolla. Se korvaa vuoden 1998 julkaisun. Suuria muutoksia ohjeisiin ei ole tullut. Tässä katsauksessa esitetään tärkeimmät muutokset. On huomattava, että tarkemmat tiedot on luettava oppaasta.

Tartuntavaaralliset potilaat

Nykykäsitöksen mukaan erityistoinmenpiteitä tartuntavaarallisten potilaiden avohoidossa ei tarvita, vaan kaikkia potilaita hoidetaan samoja, riittävän korkean hygieniatason varmistavia ohjeita noudattaen. Mikäli erityistoinmenpiteitä kuitenkin halutaan, voidaan mahdollisesti tartuntavaarallinen potilas hoitaa päivän viimeisenä.

Aerosoli- ja pisaratartunnan merkitys on todettu vähäisemmäksi kuin aiemmin oletettiin. Taudinaiheuttajan siirtyminen vereen (neulanpisto sormeen) ja epäsuora tai suora kosketustartunta ovat todennäköisempiä tartuntateitä.

Sterilointi ja desinfektio

Instrumenttien puhdistukseen ja desinfektioon suositellaan lämpödesinfektioalaitetta (pesukone). Lämpötilasuositus on 85 °C:ssa vähintään yhden minuutin ajan. Pesukone vähentää instrumenttien aiheuttamien pistotapaturmien vaaraa. Kemiallisten desinfektioaineiden suosituksiin on tullut uusia tuotteita, esimerkiksi kvaternaariset ammoniumyhdisteet eli "kvattiamiinit, kvatit". Valmistajat ovat omien tuotteittensa asian tuntijoita, ja siksi on syytä noudattaa heidän ohjeitansa. On myös muistettava, että vastaanotolla tulee olla aineiden käyttöturvallisuustiedot.

Autoklaavit ja kuumailmakaapit

Esityhjiöautoklaavia suositellaan aina ensisijaisena vaihtoehtona, kun tehdään hankintoja. Vanhemmat autoklaavit, joissa ilman poistuminen perustuu painovoimaan, eivät sovellu



pakattujen instrumenttien sterilointiin. Sterilointiaikoihin ja -lämpötiloihin on tehty eräitä muutoksia. Ohjelmiin on lisätty 126°C:ssa tapahtuva sterilointi. Kuumailmakaapin toiminnan tarkistamiseen suositellaan, että jokaisella sterilointikerralla käytetään tarra- ja teippi-indikaattoreita. Joka kuukausi käytetään näiden lisäksi Brownin putkea.

Turbiinit, käsi- ja kulmakappaleet

Käsi- ja kulmakappaleiden huoltoon suositellaan erityisesti siihen tarkoitettuja huoltolaitteita. Suuremmilla vastaanotoilla tämä on varmaankin jo käytäntö. Käsi- ja kulmakappaleet on muistettava steriloida myös ennen huoltoon lähettämistä.

Röntgen

Intraoraalisesti käytettäviä röntgenfilmejä ei tarvitse pakata erikseen esim. muovifolioon, vaan riittää, että niiden päällykset (suojakotelo) pyyhitään asiallisesti desinfektioaineella kun ne otetaan suusta ja viedään kehitettäväksi. Kuvapidikkeet voidaan yleensä pestä pesukoneessa.

Käsihygieniä

Käsihygieniä on kuvattu perusteellisesti. Saippuan käyttöä suositellaan vain, jos käsissä on näkyvää likaa. Käsihuuhteet on todettu tehokkaimmiksi ja ihoa säästävimmiksi. Oppaassa muistutetaan luonnonkumikä-

sineiden laatuvarianseista ja lateksista aiheutuvista herkistymisriskeistä. Valinnassa auttavat Suomessa julkaistut käsinien allergenitutkimukset.

Infektiotaudit ja hammashoito

Tartuntavaarallisia tauteja on käsitelty laajemmin kuin edellisessä versiossa. Mitä parempi tieto kentällä on, sitä tehokkaammin voidaan suojautua ja sisäistää hygieniatoimien tarkeys. Tarkemmasta infektiotilanteesta on tietoja Kansanterveyslaitoksen verkkosivuilla (www.ktl.fi) Toimintaohjeita pistotapaturman sattuessa on tarkennettu.

Muita tietolähteitä

Kirjallisuusviitteiden määrää ja Internet-osoitteistoa on laajennettu. Luki-jaa suositellaan myös seuraamaan hyödyllisiä linkkejä Internetissä. Näin voi varmistua siitä, että tiedot pysyvät ajan tasalla.

Liitteet

Liitteissä on malli vastaanoton hygieniasuunnitelmasta. Lomake työtapaturmien kirjaamiseen on myös liitteenä, jotta muistettaisiin kirjata kaikki oleelliset kohdat myöhemmää käsitelyä varten. Vaikka hygieniatoimet kuuluvat kaikille, on vastaanotolle suositeltavaa nimetä hygieniasta vastaava henkilö.

Hygieniä yhteinen asia

On erittäin tärkeää, että vastaanoton koko henkilökunta perehtyy hygieniakäytäntöihin. Näin voidaan sopia käytännön toimista osana laadunvarmistusjärjestelmää. Vastuu ei ole yksin hoitajilla, vaan koko henkilöstöllä. Hammaslääkäri hoitotiimin toiminnasta vastaavana on avainasemassa hyvien käytäntöjen edistämisessä. Myös hammasteknisten laboratorioiden kanssa olisi sovittava hygieniasta liittyvistä käytännöistä, jotta hygieniakettu ei katkea. Vastuu hygieniatoimenpiteiden toteuttamisesta on jokaisella terveydenhuoltohenkilökunnan jäsenellä.

Lääkelaitos on lähettänyt julkaisun hammaslääkäreille. Sitä voi tilata Lääkelaitok-selta, puh. (09) 4733 4242 tai faksi (09) 4733 4266 tai www.nam.fi. Ruotsinkielinen versio on julkaistua kesän aikana.

Kliinisen farmakologian ja lääkehoidon kirja on nimensä mukaisesti teos, jossa paneudutaan yksittäisten lääkemolekyylien farmakologisten ominaisuuksien lisäksi näillä molekyyleillä tehtävään käytännön työhön, potilaan hoitoon.

Kirjassa on 6 osakokonaisuutta ja yhteensä 78 lukua. Ensimmäisen osan luvuissa selvitetään farmakologian termit, periaatteet ja erityispiirteet eri potilasryhmissä. Toisessa (ja suurimmassa) osassa on kunkin sairauden lääkehoidosta oma lukunsa sairausryhmittäin. Kolmas osa sisältää tietoa haittavaikutuksista ja myrkytyksistä. Lopuksi on lääkeaineiden pitoisuusmittauksille, lääkevalvonnalle ja kliiniselle lääketutkimukselle omistettu omat osansa; näistä erityisesti viimeksi mainittu ilahduttanee väitöskirjaansa aloittelevaa nuorta tutkijaa. Reseptiopin kertauskin löytyy niille kandeille, joiden pää tyhjenee *D. tal. dos* -merkinnöistä aina reseptilomakkeen edessä.

Jokaisen luvun ovat kirjoittaneet kyseisen erikoisalan asiantuntijat, ja se näkyykin lukujen välisissä tyyli- ja tasoeroissa. Jotkut luvuista, kuten Munuaisten ja virtsateiden sairaudet, käyvät suorastaan sisätautien kurssin kertauksesta, kun taas esimerkiksi ihotautilien luku tuntuu harmillisen pinnalliselta raapaisulta. Eri kirjoittajat ovat paneutuneet eri näkökannalta ja syvyydeltä aiheisiinsa, ja niinpä kirjasta löytyy paikoittain jopa lääkehoidon historian kronikointia (Mikrobilääkkeet ja niiden käyttö) kun toisaalla syvennytään molekyylien kineetiikan pikkutarkkaan kuvaukseen (esim. Anestesia-aineet).

Alkupään luvuista on ainakin Lisäsairauksien vaikutus lääkehoitoon on varmasti paikallaan jokaisen edes joskus lukea läpi ja sisäistää. Luvussa Lääkkeen rationaalinen valinta neuvotaan askel askelelta nuorelle kandelille kuinka oma käyttölääkevalikoima luodaan; tällainen huolenpito tuntuu suorastaan liikuttavalta.

Hermostuneena ennen ensimmäistä päivystystään kaikkia mahdollisia tiedonlähteitä lehtelevää kandia rauhoittaa jo heti kovaan kansilehteen painetut myrkytystietokeskuksen yh-

teystiedot (sama tieto löytyy muualtakin kirjasta ainakin kahdesta eri luvusta). Samalla tavoin törmää paniikoitunut kirjan selaaaja häämyrkytys-hakusanalla hakiessaan huomaavaisesti kehystettyyn ilmoitukseen, jossa on ympärivuorokautisen häämyrkytysten konsultaatiopalvelun puhelinnumero.

Uutuutena joka luvun jälkeisissä lähdeluetteloissa on oppikirjojen ja Käypä hoito -suositusten lomassa nähtävissä muutamia www-osoitteita. Ne ovat varmaankin toimiva tapa etsiä lisätietoja haluamastaan aiheesta, nettiyhteys kun on paljon helpommin saatavilla kuin kirjaston aarteet. Kirjan lopussa olevista liitteistä löytyy myös sivun mittainen luettelo hyödyllisiksi koetuista www-osoitteista.

Kautta kirjan tavataan opastaa lukija vilkaisemaan muita lukuja (numerolta mainiten) saadakseen lisätietoja aina kulloisestakin sivuttavasta aiheesta. Tämä on mielestäni erinomainen tapa, ja helpottaa tiedon löytämistä silloin kun lukija tietää mitä etsii.

Kirjan kliininen ote näkyy mm. siinä, että syöpätautien hoidon ollessa kyseessä ei käsitellä pelkästään sytostaattien farmakologiaa vaan kaikkia niitä (lääkkeellisiä ja ei-lääkkeellisiä) keinoja, joilla raskaiden hoitojen haittoja pyritään lievittämään.

Unettomuutta käsittelevässä kapaleessa on suurin osa sivumäärästä käytetty ilmiön erittelyyn ja etiologian ymmärtämiseen. Lieneekin erityisen tärkeää, että pelkän oireenlievityksen sijasta unetonta hoitava lääkäri osaa hahmottaa kaikki tämän vaikeahoitoisen oireen taustalle kätkeytyvät tekijät – ja hatunnoston arvoista on se, että tämä näkemys välittyy myös farmakologian kirjan sivuilta.

On mukava myös huomata, ettei lääkehoidon opetus ole lääketetaiden sanelemaa – kirjassa ei nimittäin kaihdeta puhua vanhojen, hyviksi havaittujen ja halpojen lääkkeiden puolesta uusien ja nyt markkinoitavien kustannuksella (mm. astman lääkehoidon yhteydessä). Myös esim. hengitystietulehduksista on vaivauduttu

kertomaan yksityiskohtaisesti ja huolellisesti, vaikka varsinaista lääkehoitoahan ei näihin ‘tavallisiin flunssiin’ edelleenkään ole.

Ensihoidon lääkkeet -luku on mainio katsaus koko hätätapausten hoitoketjuun, ja esimerkiksi elvytyksen kulku on selostettu aina maallikkotasolta sairaala- ja tehohoitotasolle saakka. Infarktien ja ketoasidoosien lisäksi on lyhykäisesti mainittu myös psykiatrisen potilaan ensihoito.

Tieto kivunhoidosta taas on merkittävällä tavoin siroteltu ympäri kirjaa: Kipu -nimen saanut luku käsittelee lähinnä opioideja; tulehduskipulääkkeistä on melkoisen kattava (3 aukeamaa) esitys luvussa Tuki- ja liikuntaelinten sairaudet, ja neuropaattisen kivun hoitoa varten ohjataan lukija tutustumaan lukuihin Epilepsia ja Mielialahäiriöt. Tämän kokonaisuuden olisi mielestäni voinut käsitellä yhtenäisemminkin, etenkin kun luku 56 on saanut nimekseen ‘kipu’ eikä esimerkiksi ‘opioidit kivun hoidossa’.

Vaikka päänsärylle on omistettu kokonainen luku, on sitä käsitelty harmillisen suppeasti ottaen huomioon vaivan yleisyys ja krooninen luonne. Eri alatyypeiksi mainitaan ai-noastaan migreeni, Hortonin neuralgia ja tensiopäänsärky – joista viimeistä (ja yleislääkärin vastaanotolla varmasti yleisintä) käsitellään tuskin 100 sanan verran. Lisäksi on tensiopäänsärky jostain kumman syystä listattu trigeminaalisten autonomisten päänsärkyjen alle – liekö taittajan huolimattomuutta.

Yhteenvetona voi sanoa, että Kliinisen farmakologian ja lääkehoidon kirja on vaihtelevantasoinen, osittain erittäinkin hyvä ja monipuolinen kokonaisuus. Taskuoppaaksi päivystyspaikalle otettavaksi teos lienee hie-man liian kattava (lue: painava), mutta mikäli se löytyy terveyskeskuk-sen päivystäjän hyllystä tai opetussai-raalan kandihuoneesta, tulee se var-masti selkeyttämään muutaman poti-laan hoitolinjausta ja antamaan na-pakan kliinisen yleiskuvan monen sairauden lääkehoidosta.

Lääketieteen kandidaatti Jenna Paakkari

Luettelo vaihtokelpoisista lääkevalmisteista jaksolle heinä–syyskuu vahvistettu

Lääkelaitos on vahvistanut 27.5.2003 keskenään vaihtokelpoisten lääkevalmisteiden luettelon jaksolle 1.7.–30.9.2003. Heinäkuun alussa voimaan tulevaan luetteloon on lisätty 117 lääkevalmistetta. Näistä 89 on rinnakkaisvalmisteita, uusia lääkemuotoja tai vahvuuksia on 11 valmistetta sekä uusia lääkeaineita (valdekoksibi, vardenafiili ja etsetimibi) sisältävät 17 lääkevalmistetta.

Luettelosta on poistettu 27 lääkevalmistetta, koska myyntilupien haltijat ovat peruuttaneet näiden myyntiluvat.

Lisäksi on poistettu luettelon laatimisperiaatteiden mukaisesti beetasalpaajien ryhmästä sotalolia sisältävät lääkevalmisteet (12 kpl), koska lääkkeellä hoidetaan pääsääntöisesti rytmihäiriöitä ja tämän käyttöaiheen lääkkeet on rajattu luettelon ulkopuolelle. Syövän hoidossa käytettävistä solunsalpaajat ja sytostaatti -ryhmän lääkevalmisteista on poistettu etoposidia ja syklofosfamidia sisältävät lääkkeet, koska niitä käytetään pääsääntöisesti sairaalahoidossa.

Täydennetty malli apteekkisopimuksesta

TABUn viime numeron Pekka Tuomolan artikkeliin Hankalan potilaan lääkehoidosta liittyen, julkaisemme kirjoittajan luvalla uuden mallin apteekkisopimuksesta Oulun yliopistollisen sairaalan päihdetyöryhmän asiantuntijan hyvän huomion johdosta. Mallin kohtaan 7 on lisätty potilaan suostumus tietojensa välittämisestä sähköisellä tavalla.

Suostumus

Malli 2

Lääkehoitoni tehostamiseksi suostun seuraaviin järjestelyihin:

1. Ilmoitan hoitavalle lääkärille sen apteekin nimen, jossa haluan säännöllisesti asioida.
2. Lääkäri antaa lääkereseptini ao. apteekkiin puhelimitse tai vien sen sinne itse.
3. Apteekissa näytän Kela-korttini ja reseptin jätän ao. apteekin säilytettäväksi.
4. Mahdolliset osatoimitukset haen aina samasta apteekista reseptin ohjeen mukaisesti.
5. Muille apteekeille on lupa ilmoittaa, että reseptini ovat ao. apteekissa ja muut apteekit voivat pitää tätä tietoa rekisterissään. Apteekit pidättyvät toimittamasta minulle mitään hoito-ohjelmasta poikkeavia PKV-lääkkeitä tai muita sellaisia lääkkeitä, joita yleisesti tiedetään voitavan väärinkäyttää.
6. Apteekilla on lupa kertoa huomioistaan hoitoni edistymisestä hoitavalle lääkärille.
7. Olen tietoinen, että Tietosuojavaltuutettu hyväksyy tämän menettelyn ja hyväksyn sen, että apteekit välittävät hoitoni kannalta tärkeät tiedot sähköpostilla, faksilla tai muilla menetelmillä.

8. Tämä sopimus on voimassa ____ / ____ 200 ____ – ____ / ____ 200 ____ tai kunnes se peruutetaan.

9. Valitsemani apteekin nimi on _____

10. Hoitavana lääkärinä toimii _____

Potilaan nimen selvennys _____ ja potilaan henkilötunnus _____

Allekirjoitettu lomake faksataan valittuun apteekkiin, joka välittää tiedon muille apteekeille ja alkuperäinen lomake jää sairauskertomukseen.